

**Untersuchung der Reifung der autonomen Stamm-
hirnfunktion bei menschlichen Feten nach
Exposition zu synthetischen Glucocorticoiden im Vergleich
zum normalen Schwangerschaftsverlauf**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Franziska Jaenicke

geboren am 12.08.1982 in Halle (Saale)

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Uwe Schneider
Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer
Universitätsklinikum Jena
3. PD Dr. med. Leonhard Schäffer
Kantonsspital Baden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.11.2015

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Formelzeichen und Symbole	IV
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung - Klinischer und methodischer Hintergrund der Arbeit	3
2.1 Frühgeburtlichkeit	3
2.1.1 Ursachen und Risikofaktoren	3
2.1.2 Diagnostik und Therapie	4
2.1.3 Komplikationen und Folgen	4
2.1.4 Akutes Atemnotsyndrom	5
2.2 Fetale Lungenreifeinduktion (Betamethason)	5
2.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV)	8
2.3.1 Messmethode - fetale Magnetokardiografie (fMKG)	8
2.3.2 Parameter der Herzfrequenzvariabilität	9
2.3.2.1 Lineare HRV Indizes - Zeitbereich	10
2.3.2.2 Lineare HRV Indizes - Frequenzbereich	10
2.3.2.3 Nichtlineare HRV Indizes - Komplexität (Autonomer Informationsfluss)	11
2.4 Klassifizierung fetaler Verhaltenszustände (States) nach Nijhuis	11
3 Aufgabenstellung	14
4 Methodik	16
4.1 Studiendesign	16
4.2 Patientencharakteristika	16
4.2.1 Einschluss	16
4.2.2 Ausschluss	17
4.3 Datenerfassung	17
4.3.1 Messablauf	17
4.3.2 Vektor-Biomagnetometer (Typ Argos 200/ ATB Italien)	18

4.4	Datenanalyse	19
4.4.1	Analyse der Rohdaten	19
4.4.1.1	BMDsys-Software	19
4.4.1.2	Matlab-Programm	20
4.4.2	Analyse des isolierten fetalen Messsignals	20
4.4.2.1	Umwandlung des isolierten fetalen Messsignals in Herzschlagintervallfolgen	20
4.4.2.2	Klassifikation fetaler Aktivitätsmuster	20
4.4.2.3	Bildung von Vergleichsgruppen	22
4.4.3	Analyse der Herzfrequenzvariabilität	23
4.5	Statistische Verfahren	25
5	Ergebnisse	27
5.1	Charakterisierung der Untersuchungsgruppen	27
5.2	Ergebnisdarstellung zum Vergleich von Betamethason- und Normalgruppe unabhängig vom fetalen Aktivitätsmuster	28
5.2.1	Untersuchung der HRV-Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter	28
5.2.2	Untersuchung der HRV-Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter und dem Abstand zur Steroidexposition	31
5.3	Ergebnisdarstellung zum Vergleich von Betamethason- und Normalgruppe in Abhängigkeit vom fetalen Aktivitätsmuster	38
5.4	Zusammenfassende Übersicht der untersuchten Parameter	43
6	Diskussion	45
6.1	Ziel der Arbeit und Ergebnisdarstellung	45
6.2	Interpretation der Ergebnisse	46
6.2.1	Interpretation der Unterschiede der HRV-Parameter zwischen BM- und Normalgruppe in Bezug auf das Gestationsalter	46
6.2.2	Vergleich der HRV-Parameter zwischen BM- und Normalgruppe bezüglich des Gestationsalters und dem Abstand der BM-Gabe zum Messzeitpunkt	48
6.2.3	Vergleich der HRV-Parameter zwischen BM- und Normalgruppe bezüglich des Gestationsalters und des fetalen Verhaltenszustandes	49
6.3	Methodenkritik/ Grenzen der Arbeit	50

7	Schlussfolgerungen	53
8	Literaturverzeichnis	55
	Danksagung	VI
	Ehrenwörtliche Erklärung	VII

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

1F (F1)	ruhiger fetaler Verhaltenszustand (Non-REM-Schlaf)
2F (F2)	aktiver fetaler Verhaltenszustand (REM-Schlaf)
3F	ruhiger fetaler Wachzustand
4F	aktiver fetaler Wachzustand
AIF	autonomer Informationsfluss
ANS	Atemnotsyndrom
AV	atrio-ventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BM	Betamethason
bpm	beats per minute
COPD	Chronical obstructive pulmonal disease
CTG	Cardiotokogramm
DFT	diskrete Fouriertransformation
DGGG	Deutsch Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EKG	Elektrokardiogramm
f	fetal
FFT	fast Fouriertransformation
fHF	fetal high frequency
fLF	fetal low frequency
fMKG	fetales Magnetokardiogramm
fVLF	fetal very low frequency
GA	Gestationsalter
GC	Glucocorticoid
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
HF	Herzfrequenz
HRV	heart rate variability
HRVP I / II	heart rate variability pattern I / II
Hz	Hertz [1/s]
i.m.	intramuskulär
ICA	independent component analysis

LF	low frequency
mg	Milligramm
MG	Messgruppe
min	Minute
ms	Millisekunde
n	Anzahl der Probandinnen einer Messgruppe
NG	Normalgruppe
NN	Normal - to - Normal
p	Signifikanzniveau
PE	Permutationsentropie
PQRST	Erregungsausbreitung im Herzen
RDS	respiratory distress syndrome
REM	rapid eye movement
RMSSD	rout mean square of successive differences
RR	Abstand zweier R-Zacken im EKG
s	Sekunde
SDNN	standard deviation of normal-to-normal interval
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
SSGR	Schwangerschaftsgruppe
SSW	Schwangerschaftswoche
TDSEP	temporal decorrelation source seperation
VLF	very low frequency
WHO	World Health Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Im Rahmen der komplexen Behandlung bei drohender Frühgeburtlichkeit werden synthetische Steroide in der klinischen Routine zur Induktion der vorzeitigen Lungenreife vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche eingesetzt (Schleußner, 2013). Neben dieser erwünschten Hauptwirkung der Behandlung sind auch akute Nebenwirkungen bekannt. Im Fokus vergangener Studien stand die Erforschung dieser unmittelbaren Effekte der Lungenreifinduktion auf den Feten im Zeitraum zwischen 24 und 96 Stunden nach Exposition sowie die Untersuchung langfristiger Auswirkungen der Glucocorticoidgabe bei Kindern und Erwachsenen.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig untersucht, welchen Einfluss die Betamethasongabe bei Schwangerschaften mit drohender Frühgeburtlichkeit auf das autonome Nervensystem des Feten in dem Zeitraum von circa einer Woche nach Exposition hat. Zur quantitativen Einschätzung der autonomen Funktion erfolgte die fetale Magnetokardiographie und Analyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität (fHRV) aus den exakten Schlag-zu-Schlag-Abständen. Dabei wurden sowohl lineare als auch nichtlineare Parameter der fHRV untersucht und mit denen von nicht exponierten Feten verglichen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand in einer genauen Differenzierung zusätzlicher Einflussfaktoren auf die Ausprägung der autonomen Herzfrequenzregulation wie die Reifealterabhängigkeit und die Abhängigkeit vom fetalen Aktivitätszustand.

Dazu erfolgte die Bildung von drei Untersuchungsebenen. Die erste Ebene stellte die Unterteilung in entwicklungsphysiologisch relevante Schwangerschaftsgruppen dar (Gruppe 1: 24.0 – 29.0 SSW, Gruppe 2: 29.1 - 32.0 SSW, Gruppe 3: 32.1 - 35.0 SSW). Des Weiteren wurde eine genauere Differenzierung des Abstandes von der Glucocorticoidgabe zum Messtermin (5-7 Tage versus 8-11 Tage nach BM-Gabe) vorgenommen und im dritten Abschnitt schließlich eine separat auf die nach Nijhuis und Schneider klassifizierten Verhaltenszustände - Herzfrequenzvariabilitätsparameter I und II (HRVP I, HRVP II) - bezogene Analyse vorgenommen (Nijhuis, 1982, Schneider, 2009).

Zusammenfassend zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Herzfrequenzparameter bezogen auf das Gestationsalter. Verglichen mit der Normalgruppe kommt es bei Feten, die Betamethason erhalten haben zu einer signifikanten Abnahme des vagalen Tonus (RMSSD, fHF, zum Teil SDNN) und einer signifikanten, jedoch weniger im Vergleich zur kurzfristigen BM-Wirkung ausgeprägten Abnahme des Sympathikotonus (SDNN). Damit einhergehend ist eine

im Trend erhöhte mittlere Herzfrequenz. Die signifikanten Unterschiede zur Normalschwangerschaft treten nicht wie erwartet unter den älteren Feten ab der 29. Schwangerschaftswoche auf, sondern in der Schwangerschaftsgruppe zwischen 24.0 – 29.0 SSW.

Es zeigt sich weiterhin erwartungsgemäß, dass der Einfluss der Betamethasoneffekte mit zunehmendem Abstand zur Exposition zurückgeht. 5-7 Tage nach erfolgter Therapie finden sich signifikante Unterschiede in der Zeit- und Frequenzdomäne im Vergleich zu nicht exponierten Feten, die sich mit zunehmendem Abstand verlieren.

Aus dem Vergleich zwischen den ruhigen und aktiven Feten geht hervor, dass sich die innerhalb der 1. Untersuchungsebene aufgezeigten Unterschiede zwischen BM- und Kontrollgruppe (SDNN, RMSSD) nur unter den aktiven Feten der jüngsten Schwangerschaftsgruppe wiederfinden. Unter den HRVP I-Feten zwischen 24.0 – 30.0 SSW zeigt sich hingegen ein signifikanter Anstieg des autonomen Informationsflusses über längere Zeithorizonte, während zwischen 29.1 – 32.0 SSW der ruhigen Aktivitätsmuster selektiv die Kurzzeitvariabilität abfällt.

Letztendlich kann geschlussfolgert werden, dass die Auswirkungen von Betamethason im Anschluss an die akute Phase noch nachweisbar sind, jedoch in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Exposition im Schwangerschaftsverlauf und in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand variieren und mit zunehmender Zeitdauer abnehmen. Trotz bewiesenem Benefit für das Neugeborene im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft vor der 34. SSW ist es notwendig, die Rate der unnötig behandelten Feten zu reduzieren. Die intrauterine Steroidexposition beeinflusst in der alltäglichen geburtshilflichen Praxis genutzte Überwachungsparameter des Feten und es ist denkbar und sollte Inhalt weiterer Untersuchungen sein, dass mögliche Programmierungseffekte des erzeugten Stressreizes die fetale Entwicklung des autonomen Nervensystems langfristig verändern.

2 Einleitung - Klinischer und methodischer Hintergrund der Arbeit

2.1 Frühgeburtslichkeit

Frühgeburtslichkeit ist eines der Kernprobleme in der Perinatalmedizin. In Deutschland kommen jedes Jahr circa 9 % der Babys als Frühgeborene zur Welt (Schleußner, 2013). Nach dem Personenstandsgesetz wird jede Geburt vor dem Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) oder vor dem 260. Tag post nidationem als Frühgeburt bezeichnet (Helmer, 2007). Das Erreichen der 23. SSW gilt in Deutschland als Grenze der Lebensfähigkeit von Frühgeborenen mit medizinischer Hilfe (AWMF, 2007).

Dank der modernen Medizin, insbesondere der Möglichkeiten bei der Intensivbehandlung Neugeborener, sind die Überlebenschancen von Frühgeborenen in den letzten Jahren stetig gestiegen. Darüber hinaus gelingt es durch die Geburtsmedizin, immer mehr Frühgeburten zu verhindern, zu verzögern oder gar aktiv den Reifeprozess des Ungeborenen zu fördern.

2.1.1 Ursachen und Risikofaktoren

Im Allgemeinen können Infektionen, Plazentastörungen, fetale Pathologien und Uteruspathologien zur frühzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führen. Tabelle 1 zeigt eine Unterteilung in fetale und maternale Ursachen (Baltzer, 2006).

Tabelle 1 - Ursachen für Frühgeburtslichkeit

<i>Ursachen von Seiten der Mutter</i>	<i>Ursachen von Seiten des Feten</i>
sozioökonomische Faktoren (Alter < 20 Jahre bzw. > 40 Jahre, Stress, Rauchen, Alkohol, Übergewicht)	Mangelentwicklung
Allgemeinerkrankungen (Infektionen, endokrine Erkrankungen)	Chromosomenanomalien
Uterus- Anomalien (Fehlbildungen, Myome)	Fehlbildungen (10%)
schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen	Mehrlingsschwangerschaften
Plazentainsuffizienz	
aszendierende Infektion der Geburtswege	
Zervixinsuffizienz	

2.1.2 Diagnostik und Therapie

Die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt gestaltet sich in einigen Fällen als schwierig. Klinischen Anzeichen für eine drohende Frühgeburt umfassen die Auflockerung und Dilatation der Zervix, den frühen vorzeitigen Blasensprung sowie vorzeitige, zervixwirksame Wehen. Diese Auslöser können im Wesentlichen durch die vaginale Untersuchung der Schwangeren (Feststellung des Uterustonius, der Muttermundweite und der Intaktheit der Fruchtblase), durch den Ultraschall (Messung der Zervixlänge, Fruchtwassermenge, fetale Wachstumsentwicklung, Gefäßversorgung) und die Aufzeichnung eines Kardiotokogrammes (Beurteilung der momentanen Wehentätigkeit/ fetaler Zustand) ermittelt werden (Schleußner, 2013).

Muss die Schwangere aufgrund von Frühgeburtsbestrebungen stationär aufgenommen werden, wird bei fehlender fetaler und maternaler Beeinträchtigung eine wehenhemmende Therapie eingeleitet. Zusätzlich erfolgt zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche die Induktion der fetalen Lungenreife durch das Glucocorticoid Betamethason. Weitere wesentliche Maßnahmen bei einer drohenden Frühgeburt sind eine lokale oder systemische antibiotische Abschirmung sowie eine körperliche Schonung der Schwangeren. Da die Erstversorgung von Frühgeborenen prognosebestimmend ist, werden schwangere Frauen vor der vollendeten 34. Gestationswoche in ein Perinatalzentrum verlegt (Wacker, 2013).

2.1.3 Komplikationen und Folgen

Als peri- und postpartale Komplikationen sind von Seiten der Mutter vor allem Blutungen durch eine vorzeitige Plazentalösung (Plazenta praevia) zu nennen. Von fetaler Seite kommt es häufig zu einem komplizierten Geburtsverlauf durch bestehende Lageanomalien und Nabelschnurkomplikationen. Die häufigsten postpartalen Komplikationen zeichnen sich durch ein niedriges Geburtsgewicht sowie eine Unreife insbesondere von ZNS und Lunge aus.

Aufgrund dieser Unreife kommt es beim Frühchen gehäuft zum Auftreten folgender Pathologien:

- Apnoen, Bradykardien, Hirnblutungen (ZNS)
- akutes Atemnotsyndrom, Bronchopulmonale Dysplasie (Lunge)
- Retinopathia praematurorum (Augen)
- Infektionen/ Hypothermie (Haut)
- Hypovolämie / Elektrolytstörungen (Niere)
- nekrotisierende Enterokolitis (Darm)

- persistierender Ductus arteriosus Botalli (Herz)
- erhöhte Infektanfälligkeit (Immunsystem)
- gestörte Temperaturregulation (Hormonsystem)

Des Weiteren treten insbesondere bei späten Frühgeborenen im Vergleich zum termingerecht geborenen Kind häufiger Stoffwechselstörungen wie Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie und unterdurchschnittliche Gewichtszunahme auf.

2.1.4 Akutes Atemnotsyndrom (RDS, ANS)

Das Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrom, Atemnotsyndrom des Frühgeborenen; Surfactantmangelsyndrom und Hyaline membrane disease) ist charakterisiert durch einen primären Surfactantmangel in einer strukturell unreifen Lunge (AWMF, 2009). Die Lungenreifung ist eine typische Folge von Frühgeburten und deren häufigste Todesursache. Bei Kindern, die in der 34. SSW geboren wurden, war nach einer Auswertung, die Judith Hibbard, Universität Chicago, für das „Consortium on Safe Labor“ durchgeführt hat, jedes zehnte Neugeborene betroffen (Hibbard, 2010).

Die klinische Diagnose des RDS wird durch eine Röntgenaufnahme des Thorax bestätigt, bei der eine Einteilung in die Schweregrade I bis IV vorgenommen wird. Durch die Kombination aus engmaschiger perinataler Betreuung (Lungenreifung, postpartale Surfactantgabe, Beatmung) und schonender Geburtseinleitung kann ein Atemnotsyndrom abgemildert und die Inzidenz von Komplikation gesenkt werden.

2.2 Fetale Lungenreifeinduktion (Betamethason)

Betamethason (BM) ist ein synthetisches Glucocorticoid mit antiallergischen, antiphlogistischen und immunsuppressiven Eigenschaften. Die Strukturformel zeigt Betamethason als fluoriertes Steroidhormon (Abbildung 1). Allgemeine medizinische Anwendungsgebiete von Betamethason sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

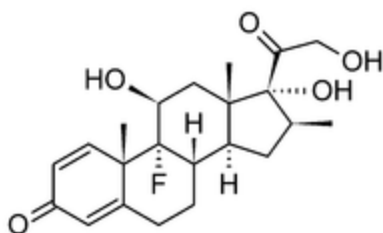


Abbildung 1- Strukturformel von Betamethason

Tabelle 2 - Anwendungsgebiete von Betamethason

<i>Betamethason-Therapie</i>
- Entzündliche Hauterkrankungen (Psoriasis, Ekzem)
- Allergische Reaktionen (Anaphylaktischer Schock, Insektengiftallergie)
- Rheumatische Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Rheumatisches Fieber)
- Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus Erythematoses)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Erkrankungen der Lunge und Atemwege (Asthmaanfall, COPD, toxisches Lungenödem)

Im Rahmen der komplexen Behandlung bei drohender Frühgeburtlichkeit werden synthetische Steroide in der klinischen Routine zur Induktion der vorzeitigen Lungenreife vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche eingesetzt (Schleußner, 2013). Die Lungenentwicklung wird auf diese Weise strukturell, biochemisch und funktionell beeinflusst: Es kommt durch den Einsatz von Glucocorticoiden zu einer Beschleunigung der epithelialen und mesenchymalen Differenzierung, insbesondere der Lamellarkörperchen in den Typ II Pneumozyten. Des Weiteren wird die Bildung von alveolärem Surfactant getriggert. Letztendlich verbessert die antenatale BM-Gabe über eine Erhöhung der Lungencompliance und der funktionalen Residualkapazität die respiratorische Funktion postpartal (Ballard, 1995).

Als Mittel der Wahl hat sich Betamethason etabliert. Das Glucocorticoid senkt die peri- und postpartale Mortalität und Morbidität. Zu den weiteren Komplikationen, die durch den Einsatz von Betamethason verringert werden können, gehören das Surfactantmangelsyndrom, die periventrikuläre Leukomalazie sowie die intraventrikulären Hämorrhagien (NIH, 1994).

Verglichen mit der BM-Therapie zeigen Kinder, die mit Dexamethason behandelt wurden, ein höheres Risiko für das Auftreten einer Leukomalazie (Baud, 1999). Des Weiteren wird durch die Behandlung mit Betamethason die neonatale Mortalität im Gegensatz zu Dexamethason signifikant gesenkt (Jobe, 2003).

Die Lungenreifeinduktion erfolgt in der Regel als intramuskuläre Injektion von zwei mal 12 mg des Wirkstoffes Betamethason innerhalb von 24 Stunden (NIH, 1994). Von einer wiederholten Applikation der Betamethasondosis ist bislang kein positiver Effekt für den Fetus bekannt. Studien belegen, dass sich bei erneuter Gabe das Risiko für das Auftreten eines RDS erhöht und die respiratorische Adaptation gestört wird (Peltoniemi, 2007).

Neben der Induktion der Lungenreife als kurzfristige Hauptwirkung des Glucocorticoids haben sich in Voruntersuchungen in einem Zeitraum von 24-72 Stunden folgende kurzfristige Nebenwirkungen auf den Feten gezeigt (Mulder, 2004):

- Veränderung des fetalen CTG (siehe Abbildung 2a)
- Veränderung der autonom vermittelten Herzschlagrhythmen
- Reduktion fetaler Atem- und Körperbewegungen (Abbildungen 2b und 2c)
- Verlängerung fetaler Ruhephasen (Abbildung 2d)

Diese Veränderungen traten überwiegend zwischen der 29. und 34. Schwangerschaftswoche auf und konnten davor (26. - 28. SSW) nicht beobachtet werden.

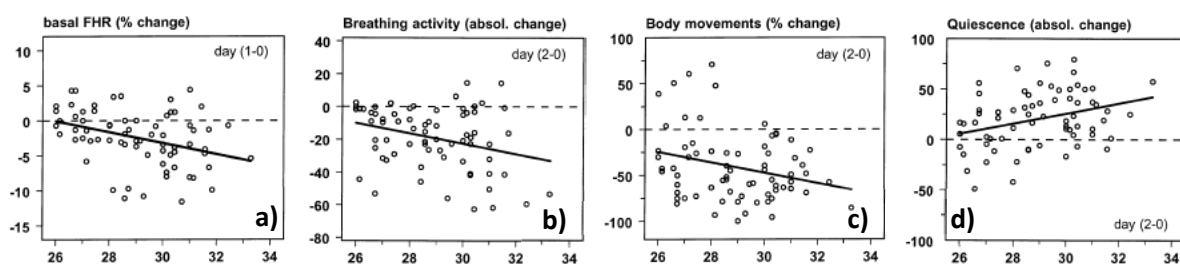


Abbildung 2 - kurzfristige Nebenwirkungen von BM auf den Feten in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Mulder 2004)

Generell bewirkt die Behandlung mit synthetischen Steroiden beim Feten einen generalisierten Stressreiz, der eine Suppression des autonomen Nervensystems zur Folge hat. Als Langzeitkomplikationen sind bei behandelten Feten vor allem Hypoglykämien sowie eine Insulinresistenz im Erwachsenenalter möglich (Dalziel, 2005).

Im Fokus vergangener Studien stand die Erforschung von unmittelbaren Effekten der Lungenreifeinduktion auf den Feten (innerhalb 24 - 72 Stunden) sowie die Untersuchung langfristiger Auswirkungen der Glucocorticoidgabe bei Kleinkindern.

Bislang nicht untersucht und Gegenstand dieser Arbeit ist die Analyse der sich an die akuten Effekte anschließenden Phase, das heißt die Auswirkungen von Betamethason in dem Zeitraum von mehr als sieben Tagen nach der erfolgten Applikation.

Die Ergebnisse sollen insbesondere den Einfluss der BM-Gabe auf die fetale Reifung des autonomen Nervensystems für die Fälle aufzeigen, bei denen sich die Lungenreifeinduktion als unnötige Therapie erweist, das heißt, bei denen die Schwangerschaft letztendlich nicht vorzeitig beendet wurde. Für den Fall, dass eine erwartete Frühgeburt eintritt, ist der Benefit von BM für die weitere Entwicklung des Neugeborenen unumstritten.

2.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV)

2.3.1. Messmethode - fetale Magnetokardiographie (fMKG)

Die Aufzeichnung der fetalen Herzaktionen erfolgte mittels fetaler Magnetokardiographie (fMKG). Diese Methode stellt ein nicht invasives, passives Messverfahren dar, das sich durch die hohe zeitliche Auflösung von einer Millisekunde auszeichnet.

Seit der Erstbeschreibung 1974 durch Kariniemi hat sich die fetale Magnetographie zu einem etablierten Verfahren in der Untersuchung pathologischer Zustände bei Feten entwickelt (Kariniemi, 1974).

Das fetale Magnetokardiogramm stellt das vom fetalen Herzen erzeugte magnetische Feld dar. Im Gegensatz zum fetalen EKG gelingt mittels fMKG die nichtinvasive Registrierung des PQRS-*T*-Erregungsablaufes. Zudem ist aufgrund der störungsfreien Ausbreitung von Magnetfeldern im Gewebe die Ableitung des fetalen Magnetokardiogrammes wesentlich zuverlässiger als die des fetalen Elektrokardiogrammes (Peters, 2001). Zusätzlich bietet die fMKG die Möglichkeit, fetale Arrhythmien wie Long QT-Syndrome, AV-Blöcke und Quellen von Extrasystolen zu diagnostizieren. Dank des hohen Auflösungsvermögens offeriert die fMKG zusätzliche, mit den etablierten Verfahren wie Kardiotokographie oder fetale Doppler-Echokardiographie nicht verfügbare Informationen über die fetale Herzaktivität, insbesondere die genauere Bestimmung der Herzfrequenz und ihrer Variabilität. Anhand dieser Schlag-zu-Schlag-Variabilität kann die autonome Regulationsfähigkeit des Feten beurteilt werden. Ebenso kann die Dauer der fetalen Herzzeitintervalle in verschiedenen Schwangerschaftsstadien bestimmt werden. Die fMKG erweitert daher das diagnostische Spektrum in der Schwangerschaftsvorsorge (Menéndez, 1998).

Die Signaldetektionsrate liegt bei annähernd 100 % bei Schwangerschaften ab der 20. Gestationswoche und somit ist die Magnetkardiographie das Verfahren mit der höchsten Zuverlässigkeit. Allerdings ist diese Methode mit einer aufwendigen und preisintensiven Technik verbunden. Der Langzeiteinsatz dieser Messmethode wird dadurch erschwert, dass die Durchführung der Messung in einer magnetisch abgeschirmten Messkammer erfolgen muss, wobei eine Ruhelage der Schwangeren notwendig ist (Fiedler, 2005).

2.3.2 *Parameter der Herzfrequenzvariabilität*

Die Herzfrequenzvariabilität umfasst Parameter aus der Zeit-, Frequenz- und der komplexen Informationsdomäne. Die grundlegenden Standards der heute etablierten HRV Analyse wurden 1996 von einer “Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology“ publiziert (Malik, 1996).

Die als lineare HRV-Maße bekannt gewordenen Indizes quantifizieren die Streubreite der Normal-to-Normal (NN)-Intervalle im Zeitbereich und die Amplituden der verschiedenen Rhythmen im Frequenzbereich. Dabei entsprechen die Parameter der Gesamtvariabilität dem sympathischen sowie auch dem parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems, während die Parameter der Kurzzeitvariabilität vorrangig vagale Rhythmen beschreiben (Malik, 1996). Die klassischen HRV-Parameter im Zeitbereich sind die SDNN und die RMSSD sowie deren Quotient als Maß der sympathovagalen Balance (Zhuravlev, 2002). Weniger eindeutig ist die Zuordnung linearer Parameter im Frequenzbereich (David, 2007). Bekannt ist, dass das Verhältnis von Niederfrequenz- zu Hochfrequenzbereich mit fortschreitender Schwangerschaft abnimmt (Zhuravlev, 2002).

Die als nichtlineare HRV-Maße eingeführten Indizes sind im wesentlichen Komplexitätsmaße, die zusätzlich die komplizierten Abhängigkeiten zwischen den verschiedenen autonomen bzw. kardiovaskulären Regelsystemen quantifizieren (siehe Übersicht Tabelle 8, Abschnitt 4.4.3.).

Die HRV unterliegt einer auf das Gestationsalter bezogenen Entwicklung. Es kommt mit steigendem Gestationsalter zu einem Anstieg der linearen HRV-Parameter bei Abnahme der mittleren Herzfrequenz (van Leeuwen, 1999 und 2003). Daraus resultiert eine Zunahme der Herzfrequenzvariabilität. Ein Marker der fetalen Entwicklung ist die Ausbildung einer respiratorischen Sinusarrhythmie des Feten im 3. Trimenon.

Des Weiteren kommt es im Verlauf der Schwangerschaft durch das zunehmende Auftreten von Akzelerationen und Dezelerationen der fetalen Herzfrequenz zu einer Zunahme der Regularität in der HRV mit einem ansteigenden Autonomen Informationsfluss (van Leeuwen, 1999).

Pathologische Prozesse wie die intrauterine Wachstumsrestriktion oder die fetale Hypoxie beeinflussen die HRV (van Leeuwen, 1999). Somit lassen sich durch die Analyse der HRV-Parameter physiologische sowie pathologische Aspekte der fetalen Entwicklung aufzeigen.

2.3.2.1 Lineare HRV Indizes - Zeitbereich

Die HRV Indizes im Zeitbereich sind verschiedene Streuungsmaße, die die Verteilung (Histogramme) der NN-Intervalle der gesamten Messreihe quantifizieren. Wesentlich sind dabei:

SDNN bezeichnet die Standardabweichung der NN-Intervalle als Ausdruck für die allgemeine Variabilität der Herzfrequenz. Dieser Parameter ist die Quadratwurzel der Varianz, welche mathematisch das Gesamtfrequenzspektrum repräsentiert. SDNN erfasst alle zyklischen Anteile der HRV, die ebenso mit eigenen Frequenzen beschrieben werden können. Ein Nachteil der SDNN ist die starke Abhängigkeit dieses Parameters von der Datenlänge.

Der Parameter RMSSD ist die Quadratwurzel der gemittelten quadrierten Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle. RMSSD ist ein Parameter zur Darstellung der Kurzzeitvariabilität und erfasst höher frequente Oszillationen. Da diese besonders durch Vagus-Aktivität verursacht werden, können durch den RMSSD-Parameter Aussagen über die Entwicklungsreife dieses Schenkels des autonomen Nervensystems gewonnen werden (Hoyer, 2003; Kachler, 2004; Malik, 1996).

2.3.2.2 Lineare HRV Indizes - Frequenzbereich

Die Parameter des Frequenzbereiches entstehen durch Umformung der Herzzeitreihe in ein Frequenzspektrum. Dies kann entweder durch die schnelle Fouriertransformation (FFT), diskrete Fouriertransformation (DFT) oder autoregressive Modellierung berechnet werden. Entsprechend vordefinierter Bandgrenzen wird hieraus die spektrale Leistungsdichte bestimmter Frequenzbereiche errechnet. Abweichend von den in den internationalen Standards (Malik, 1996) definierten ‚adulten Frequenzbändern‘, ermittelten David et al. (David, 2007) auf die fetale Situation angepasst, die Frequenzbänder wie folgt:

- fHF (0,4-1,7 Hz) (fetal High Frequency, Leistung im Frequenzband 0,4-1,7 Hz) reflektiert die fetale Atemspanne und damit die parasympathischen Aktivität
- fLF (0,08-0,2 Hz) sympathische und vagale Aktivität
- fVLF (0-0,08 Hz) entspricht der Langzeitvariabilität (Akzelerationen), reflektiert sympathische Aktivität
- fVLF/fLF Maß der sympathovagalen Balance

2.3.2.3 Nichtlineare HRV Indizes - Komplexität (Autonomer Informationsfluss)

Der autonome Informationsfluss (AIF) beschreibt die Übertragung von Information über einen bestimmten Zeithorizont (Vorhersagehorizont) einer Herzfrequenzfolge. Dabei ist die Information, hier berechnet als Shannon Entropie, ein Maß der Komplexität bzw. Irregularität der Herzfrequenzfolge. Der autonome Informationsfluss erfasst die Übertragung dieser Information über Zeithorizonte, die anhand physiologischer Rhythmen, wie den Herzschlagintervallen selbst oder der Frequenzbänder, der durch das autonome Nervensystem vermittelten Rhythmen gewählt wurden. Große AIF Werte kennzeichnen eine gut vorhersagbare Herzfrequenzfolge hinsichtlich ihres Informationsgehaltes bzw. eine hohe Regularität, niedrige Komplexität (Hoyer, 2005 und 2008).

2.4 Klassifizierung fetaler Verhaltenszustände (States) nach Nijhuis

Die Existenz und Klassifizierung von fetalen Verhaltenszuständen wurde erstmalig 1982 durch J.G. Nijhuis beschrieben (Nijhuis, 1982). Als Untersuchungsvariablen dienten mittels Ultraschall beobachtete fetale Körper- und Augenbewegungen sowie aus dem Kardiotokogramm abgeleitete Herzfrequenzmuster. Die schwangeren Frauen wurden ab der 32. Schwangerschaftswoche im Abstand von zwei Wochen bis zur Entbindung untersucht. Es stellte sich heraus, dass ab der 36. Schwangerschaftswoche vier sogenannte fetale „States“ unterschieden werden können. Die Bezeichnungen 1F (Non-REM-Schlaf), 2F (REM-Schlaf), 3F (ruhiger Wachzustand) und 4F (aktiver Wachzustand) wurden aus den Verhaltenszuständen des Neugeborenen (Prechtel, 1974) übernommen und zusätzlich mit einem F (fetal) gekennzeichnet. Sie sind charakterisiert durch das gleichzeitige Auftreten spezifischer Herzfrequenzmuster sowie der An- beziehungsweise Abwesenheit von Augen- und Körperbewegungen (Lange, 2008). Eine Übersicht der Merkmale von 1F-4F zeigen Tabelle 4 und Tabelle 5.

Tabelle 4 - Charakterisierung der fetalen Verhaltenszustände (Frank, 2006)

fetaler State	1F	2F	3F	4F
Körperbewegungen	sporadisch, in Verbindung mit Akzelerationen	in regelmäßigen Abständen	nein	kontinuierlich

Tabelle 5 - Übersicht der Merkmale der fetalen Verhaltenszustände 1F - 4F

Fetaler State	1F	2F	3F	4F
Auftreten	30 %	60 %	1-3 %	6-8 %
Herzfrequenz	normale Spannbreite, stabil	normale Spannbreite	normale Spannbreite	Tachykardie möglich
Oszillationsspannbreite	schmal, nie- drig	breiter als 1F	breiter als 1F	breit
Akzelerationen	wenige isoliert	regelmäßig	nicht kontinu- ierlich, groß	verlängerte, fusioniert
Regelmäßigkeit der Herzfrequenzmuster	regelmäßig	unregelmäßig	regelmäßiger als 2F	instabil

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Klassifizierung der fetalen Verhaltenszustände nicht wie beschrieben mittels CTG und Ultraschall, sondern anhand von Zeitreihen der Herzschlagintervalle, welche mittels fMKG erfasst wurden. Die aus fMKG Messungen resultierenden Zeitreihen der Herzschlagintervalle sind prinzipiell mit der Darstellung eines CTG vergleichbar. Allerdings entspricht der Informationsgehalt des fMKG Datensatzes dem eines EKG's. Dementsprechend zeichnen sich die mittels fMKG erhobenen Daten durch eine höhere Genauigkeit und bessere zeitliche Auflösung aus. Darüber hinaus werden fMKG Datensätze in verschiedenen Messfrequenz - abhängigen Kanälen erfasst. Im Unterschied zum CTG können fMKG Datensätze auch repräsentativ statistisch ausgewertet werden. Zur objektiven Beurteilung des fetalen „State“ anhand mittels fMKG bestimmter NN-Herzschlagintervalle wurden spezifische Charakteristika durch Schneider et al. formuliert, welche bereits eine Einteilung in Verhaltenszustände ab der 25. SSW zulässt (Schneider, 2008). In Tabelle 6 sind die von Schneider et al. formulierten Kriterien, im Vergleich zu den allgemeinen Stateklassifizierungen von Nijhuis, dargestellt.

Da das Auftreten von ruhigem (3F) und aktiven (4F) Wachzustand vergleichsweise selten ist, wurden in dieser Arbeit nur Messungen einbezogen, welche mit den Verhaltenszuständen 1F und 2F visuell klassifiziert wurden (Abschnitt 4.4.2.2). Studien haben gezeigt, dass sich die Herzfrequenzparameter zwischen den einzelnen States signifikant unterscheiden (Lange, 2008). Aufgrund dieser Tatsache wurden für die hier vorliegende Arbeit anhand der Messdaten die States der Feten klassifiziert, um eine spezifische stateabhängige statistische Analyse der HRV durchführen zu können.

Tabelle 6 - Klassifikation fetaler Verhaltenszustände (States) nach Nijhuis (1982) und Schneider (2009)

Schneider et al., 2009	<i>Fetale Herzfrequenzmuster I</i> (Minimum 3 Minuten Dauer)	<i>Fetale Herzfrequenzmuster II</i> (Minimum 3 Minuten Dauer)
Gruppen n. Gestationsalter:		
Gruppe 1 24.1 bis 32.0	stabile Herzfrequenz (Schwankung der visuell bestimmten Basislinie <10 bpm/ 3 min) mit schmaler Spannbreite (<5 bpm von der umlaufenden Basislinie); Amplitude der Basislinie bleibt unter 160 bpm	instabile fetale Herzfrequenz mit unterschiedlichen Basis- linienschwankungen, die nicht 160 bpm erreichen, Spannbreite >5 bpm; Akzelerationen (falls vor- handen) können 160 bpm erreichen
Gruppe 2 32.1 bis 41.6		unterschiedliche fetale Herz- frequenz mit Spannbreite bis 5 bpm der Grundlinien- schwankung, regelmäßige Akzelerationen (>15 bpm, >15 s), Nur während Akzelerationen werden 160 bpm erreicht.
Nijhuis et al., 1982	<i>Fetale Herzfrequenzmuster A</i> stabile Herzfrequenz mit schmaler Spannbreite, ver- einzelte bewegungsassozii- erte Akzelerationen	<i>Fetale Herzfrequenzmuster B</i> fetale Herzfrequenz mit hö- herer Spannbreite als fHFM A und regelmäßigen bew- egungsbezogenen Akzelerati- onen

3 Aufgabenstellung

Nachdem es gelang, den Nachweis zu erbringen, dass die antenatale Glucocorticoidgabe die perinatale Mortalität, das Auftreten des Atemnotsyndroms, der intraventrikulären Hämorrhagien und der nekrotisierenden Enterokolitis signifikant senkt, wurde 1995 durch das National Institute of Health die Empfehlung herausgegeben, einer Schwangeren bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche Corticoide zur Induktion der fetalen Lungenreife als therapeutischen Standard zu verabreichen (NIH, 1994). Besonders bewährt hat sich bei dieser Indikation das fluorierte Glucocorticoid Betamethason.

Bislang wurde in verschiedenen Vorarbeiten vor allem die akute Wirkung von Glucocorticoiden auf die fetale Reifung des autonomen Nervensystems untersucht. Dabei ergaben sich Veränderungen in den autonom vermittelten Herzschlagrhythmen (Absinken der basalen Herzfrequenz), CTG-Veränderungen (kleinere Oszillationsamplitude, weniger Akzelerationen, schlechterer Fischer Score Wert, Abnahme der Kindsbewegungen), Verlängerung der fetalen Ruhephasen sowie reduzierte fetale Atem- und Körperbewegungen. Insgesamt betrachtet kann man von einer Suppression des Sympathikus ausgehen. Diese kurzfristigen Effekte des durch Betamethason ausgelösten Stressreizes auf den Feten traten vor allem im Zeitraum zwischen 24 - 48 Stunden nach BM-Gabe auf und bildeten sich nach 96 Stunden vollständig zurück (Lunshof, 2005; Mulder, 2004).

Des Weiteren gibt es bereits Studien, die langfristige Effekte von Betamethason auf die postpartale Entwicklung von Kindern untersucht haben. Es zeigte sich, dass Kinder, die mit wiederholten Gaben von Betamethason behandelt wurden, im Alter von 2 Jahren bestimmte Verhaltensauffälligkeiten (Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität, aggressiveres Verhalten) im Vergleich zu unbehandelten Kindern zeigten (Pesonen, 2008).

Unbekannt ist jedoch, ob und wie sich Betamethason im Anschluss an die akute Phase (24 - 96 Stunden) auf Reifungsparameter des autonomen Nervensystems beim Feten auswirkt. Dazu wurde in dieser Arbeit ein Patientenkollektiv untersucht, welches im Zeitraum von 4 – 14 Tagen nach erfolgter Betamethason-Therapie magnetokardiographisch gemessen wurde. Die mittels fetaler Magnetokardiografie gemessenen Herzfrequenzvariabilitäts - Parameter spiegeln die Aktivität und Reifung des autonomen Nervensystems wieder.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung der fetalen HRV zwischen Schwangeren mit BM-Therapie gegenüber Normalschwangerschaften bezogen auf das glei-

che Gestationsalter sowie die daraus gewonnenen Rückschlüsse auf die Beeinflussung des autonomen Nervensystems.

Zur Bearbeitung dieses Themas konnten folgende Fragestellungen formuliert werden:

- 1.) Inwiefern wirkt sich Betamethason nach 4 - 14 Tagen auf Reifungsparameter der autonomen Stammhirnfunktion aus?
- 2.) Besteht eine Abhängigkeit der BM-Wirkung vom Gestationsalter?
- 3.) Gibt es Unterschiede in der zeitlichen Dynamik der zu erwartenden Beeinflussung der autonomen Regulation durch Betamethason?
- 4.) Inwieweit existieren Unterschiede der HRV zwischen der Kontrollgruppe und BM – exponierten Feten unter Berücksichtigung des fetalen Aktivitätszustandes?

Unter Einbeziehung der Voruntersuchungen zu den kurzfristigen Effekten von Betamethason ist zu erwarten, dass sich unter den exponierten Feten ein schwangerschaftsbezogener Unterschied zur Normalgruppe in den HRV-Parametern zeigt. Insbesondere in der 2. Schwangerschaftsgruppe (29.1 – 32.0 SSW) ist mit signifikanten Unterschieden in der Regulation der autonomen Stammhirnfunktion zu rechnen. Des Weiteren ist anzunehmen, dass sich mit zunehmendem Abstand zur Steroidexposition die Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität zwischen Betamethason- und Normalgruppe relativieren. Der Einfluss des Aktivitätsmusters auf die Herzfrequenzvariabilität ist bekannt, und wurde bereits bei Normalschwangerschaften nachgewiesen (Lange, 2008; Pillai, 1990). Dieser Effekt sollte sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Es handelt sich in der vorliegenden Arbeit um eine prospektive Fall-Kontroll Studie. Die Datenerhebung umfasste den Zeitraum von Januar 2006 bis April 2010 und wurde im biomagnetischen Zentrum Jena mittels fetaler Magnetokardiografie durchgeführt. Die Auswahl, Aufklärung und Rekrutierung der Patientinnen erfolgte durch medizinisches Fachpersonal an der Universitätsfrauenklinik Jena. Die Behandlung der Schwangeren mit Betamethason erfolgte unabhängig von der Teilnahme an dieser Studie nach klinischer Indikation bei akuten Frühgeburtsbestrebungen. Die Kontrollgruppe mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf konnte über Informationsblätter in gynäkologischen Praxen sowie über die Ambulanz der UFK Jena geworben werden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität geprüft und genehmigt. Von jedem Probanden wurde vor der Messung ein standardisiertes Studienprotokoll erhoben und das schriftliche Einverständnis eingeholt.

4.2 Patientencharakteristika

4.2.1 Einschluss

Insgesamt wurden 105 Frauen mit Einlingsschwangerschaften, die zum Messzeitpunkt zwischen der 25. und der 35. Schwangerschaftswoche waren, in diese Studie aufgenommen. Von jedem Feten wurde jeweils ein erhobener Datensatz in die Analyse einbezogen. Die Verteilung des Gestationsalters der Probanden ist in Abbildung 3 dargestellt.

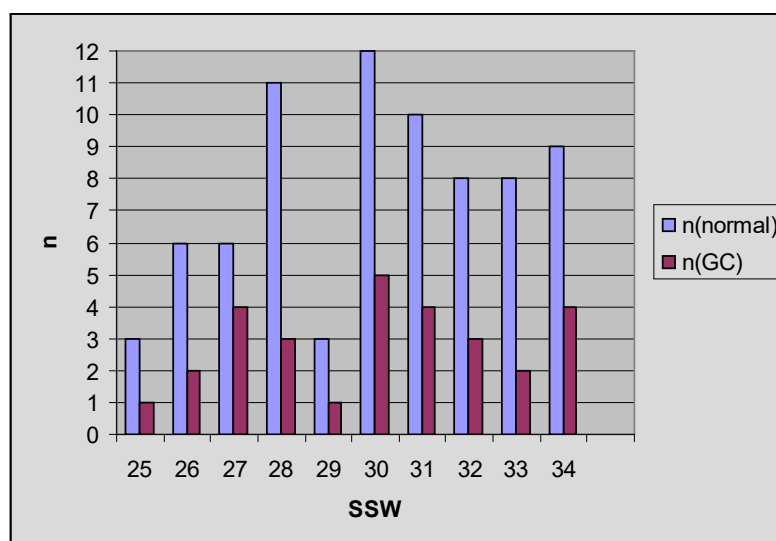


Abbildung 3 - Verteilung des Gestationsalters der Probandinnen

Gemäß des Studiendesigns wurden in die Studiengruppe Frauen aufgenommen, die im Vorfeld aufgrund klinischer Symptome einer drohenden Frühgeburt eine Standardtherapie mit der medikamentösen Lungenreifeinduktion durch die zweimalige Gabe von 12 mg Betamethason i.m. an die Mutter im Abstand von 24 Stunden indiziert war, die drohende Frühgeburt jedoch abgewendet werden konnte. Diese Frauen sollten 7 Tage nach der ersten Betamethason – Gabe untersucht werden. Insgesamt konnten 29 Frauen eingeschlossen werden, die Abstände zwischen Lungenreifeinduktion und Untersuchung lagen zwischen 4 und 14 Tagen.

Bei allen Frauen war die Symptomatik der drohenden Frühgeburt zum Zeitpunkt der Messung so stabilisiert, dass der innerstädtische Transportweg und die Liegezeit während der Messung (circa 30 min) ohne Risiko zu verantworten waren.

Die Normalgruppe bestand aus 76 Frauen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf, die entsprechend dem Gestationsalter sowie dem fetalen Verhaltenszustand der Betamethasongruppe entsprechend zugeordnet wurden.

4.2.2 *Ausschluss*

Die Ausschlusskriterien für die Teilnahme der Probandinnen waren seitens des Feten zum einen bekannte chromosomale Abberationen sowie fetalen Fehlbildungen von Herz und Gehirn und die Feststellung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion.

Die Schwangere selbst sollte nicht unter 18 Jahren sein, keine herzwirksame Medikation einnehmen sowie keine Kontraindikation zum Verlassen der geburtshilflichen Abteilung aufweisen. Probandinnen mit chronischen Erkrankungen oder einer Präeklampsie wurden im Vorfeld ausgeschlossen.

4.3 Datenerfassung

4.3.1 *Messablauf*

Neben der ausführlichen Aufklärung und Anamnese der Schwangeren wurde zur Bestimmung der kindlichen Lage sowie zur Lokalisation des kindlichen Herzens ein Ultraschall durchgeführt. Dabei wurde die Ventilebene des fetalen Herzens aufgesucht und der geringste Abstand zur mütterlichen Bauchwand ermittelt. Vor dem Betreten der elektromagnetisch abgeschirmten Messkammer (Vakuumschmelze Hanau) wurde die Probandin aufgefordert, Kleidung und Schmuck mit metallischen Bestandteilen abzulegen. Um in der Datenanalyse mütterliche Signale von fetalen besser zu differenzieren, wurde der Schwangeren ein EKG (Einthoven Ableitung) angelegt. Daraufhin erfolgte die Positionierung des Kryostaten über dem Abdomen der

Probandin, die sich in Rücken- bzw. Linksseitenlage befand. Dabei musste der Abstand zum fetalen Herzen so gering wie möglich, jedoch berührungsfrei zur mütterlichen Bauchdecke gehalten werden. Nach endgültiger Lagerung konnte die Aufzeichnung des fetalen Magnetokardiogrammes mit einem Vektor-Biomagnetometer gestartet werden. Die Messung erfolgte kontinuierlich über ca. 30 Minuten mit einer Abtastrate von 1025 Hz. Die Grenzfrequenz des Tiefpasses betrug 250 Hz.

Während der Aufnahmezeit sollte die Probandin möglichst ruhig liegen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Mittels Videoüberwachung wurde sichergestellt, dass bei auftretenden Problemen der Schwangeren die Messung sofort abgebrochen werden konnte.

4.3.2 Vektor-Biomagnetometer Typ Argos 200 (ATB, Italien)

Das MKG befindet sich im biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums Jena und wird seit seiner Installation 2003 neben der Magnetkardiographie ebenfalls in der Magnetoneurographie eingesetzt. Es ist durch eine 3-schichtige Messkammer (Vakuumschmelze Hanau) mit eigenem Fundament von äußeren Feldern magnetisch abgeschirmt. Ein einzelner mit Helium gekühlter Dewar ermöglicht die Arbeitstemperatur der Sensoren. Das Systemrauschen liegt beim ARGOS 200® unter 5 fT Hz^{-1/2} bei 10 Hz. Das Argos 200 besteht aus 195 Magnetometern, die auf jeweils einem Chip gemeinsam mit den Magnetfeldsensoren (SQUIDs - Superconducting QUantum Interference Devices) realisiert wurden. Diese sind in 65 Pyramiden aus je drei einzelnen Sensoren orthogonal zueinander in vier Ebenen angeordnet. Damit kann das vektorielle Magnetfeld in seiner räumlichen Verteilung erfasst werden (Liehr, 2008). In der eigentlichen Messebene sind 56 SQUID-Triplets auf einer Kreisfläche von 230 mm Durchmesser angeordnet. Die Triplets der zweiten, dritten und vierten Ebene bilden die Referenzen zur Rauschlevelreduktion. Parallel zur Messung des fetalen Signales kann das maternale EKG aufgezeichnet werden. Während der Messzeit liegt die Probandin auf einer amagnetischen gepolsterten Liege. Diese ist auf einem räumlich fixierten Fuß installiert und kann dort hydraulisch in der Höhe und in der Längsachse verstellt werden. In dieser „Liegenebene“ kann der den Dewar tragende Arm in einer Winkelspanne von 180° rotiert werden. Der Dewar selbst ist in Bezug auf den Arm höhenverstellbar und kann quer geschwenkt werden. Ebenso wie Messgerät und Liege stammt auch die abschirmende Kammer von der Firma AtB®.

4.4 Datenanalyse

4.4.1 Analyse der Rohdaten

Gegenstand der Rohdatenanalyse war die Eliminierung des mütterlichen Signals aus dem Rohdatensignal zur Separierung des fetalen Herzschlages. Die Rohdatenanalyse erfolgte computergestützt mittels zwei verschiedener, in der Arbeitsgruppe „Fetaler Biomagnetismus“ entwickelter, Computerprogramme. Die primäre Rohdatenverarbeitung wurde auf Basis der so genannten BMDsysTM-Software durchgeführt. Bei einigen Datensätzen konnte jedoch mittels dieses Programmes keine ausreichende Artefaktfreiheit hergestellt werden. In diesem Fall erfolgte die Bearbeitung des Rohdatensatzes durch ein Matlabprogramm. Die Vergleichbarkeit der beiden Programme wurde im Vorfeld eingehend geprüft und bestätigt. Die Vorgehensweise beider Programme soll im Folgenden dargestellt werden.

4.4.1.1 BMDsys-Software

Die Eliminierung des mütterlichen vom fetalem Signal erfolgt bei diesem „Triggerprogramm“ durch die Kombination zweier mathematischer Operationen, die auf dem Prinzip der „adaptiven Subtraktion“ des mütterlichen, gemittelten Signals und der "Blind Source Separation" basieren. Der Ablauf und die Funktionsweise des Programms kann mittels der folgenden Teilschritte beschrieben werden:

Detektion des mütterlichen Signals

Zu Beginn werden die mütterlichen QRS-Komplexe mit Hilfe des simultan aufgenommenen EKG identifiziert. Hierbei ist das kindliche EKG-Signal aufgrund der hohen Herzmuskelmasendifferenz zwischen Mutter und Kind vernachlässigbar.

Adaptive Subtraktion

Die aus dem mütterlichen EKG abgeleitete Triggerliste repräsentiert die maternalen Schläge. Aus dieser Triggerliste werden gemittelte RR-Abschnitte bestimmt und in einem Multichannelplot dargestellt. Durch die visuelle Bestimmung der Bereiche vom Beginn der P-Welle bis zum Ende der T-Welle kann ein Template der maternalen Herzaktionen festgesetzt werden, welches anschließend vom Rohdatensignal subtrahiert wird.

Blind Source Separation

Bei diesem Verfahren werden aus einer Mischung von Signalen die darin enthaltenen unabhängigen Komponenten (mütterlicher Herzschlag, kindlicher Herzschlag sowie Rauschen) mit Hilfe des zeitbezogenen TDSEP (Temporal Decorrelation source SEparation) Algorithmus extrahiert. Unter Verwendung der sogenannten Kreuzkorrelation (Beschreibung der Korrelation zweier Signale mit unterschiedlichen Zeitverschiebung) und dem simultan aufgezeichneten mütterlichen EKG können die Komponenten des maternalen Herzschlages identifiziert und vom fetalen Signal separiert werden.

Detektion des fetalen Signals

Um die fetalen Herzschläge aus dem gereinigten Signal zu detektieren wird analog der Detektion des mütterlichen Signals ein Multichannelplot aus den gemittelten kindlichen Aktionen erzeugt.

4.4.1.2 Matlab Programm

Bei diesem Programm erfolgt die Eliminierung des maternalen Signals ebenfalls nach dem Prinzip der Blind Source Separation. Dabei dient die ICA (Independent Component Analysis) als statistische Methode, welche mit Hilfe einer Entmischungsmatrix das fetale und maternale Signal separiert.

4.4.2 Analyse des isolierten fetalen Messsignals

4.4.2.1 Umwandlung des isolierten fetalen Messsignals in Herzschlagintervallfolgen

Aus dem gemessenen und berechneten fetalen Magnetokardiogramm, wie es in Abbildung 4 dargestellt ist, wird eine Schlagintervall-Zeitreihe (RR-Intervalle) erzeugt. Als Resultat entsteht die sogenannte NN-Intervallfolge (siehe Abbildung 5). Anschließend wurden die Datensätze nach Fehldetektionen und Artefakten durchsucht und gegebenenfalls durch eine manuelle Korrektur mittels der BMDsys-Software bereinigt, so dass letztendlich alle Trigger die exakte Position auf den fetalen R-Zacken anzeigten. Gelang dabei noch keine ausreichende Artefakteeliminierung $< 10\%$ wurden diese Daten mittels Origin 8 graphisch durch die Mittelwertangleichung gesäubert.

Die NN-Intervalle wurden einer, vom Institut für Pathophysiologie Jena erstellten, MATLAB®-Software zugeführt und direkt statistisch im Zeitbereich oder in einer äquidistanten Zeitreihe im Frequenzbereich ausgewertet (Hoyer, 2009a).

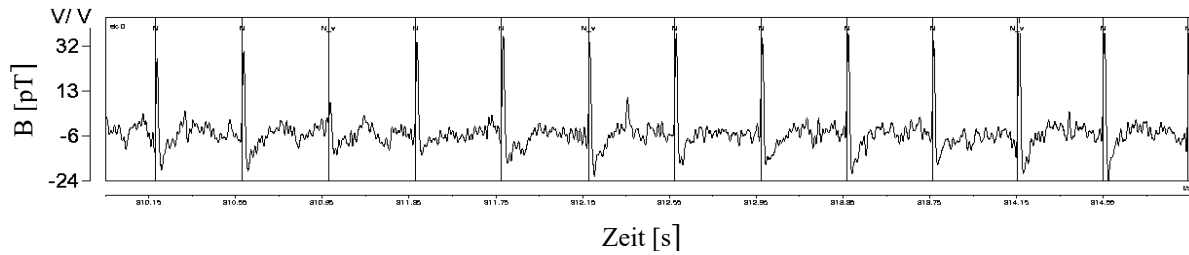


Abbildung 4 - Beispiel eines gemessenen fetalen Magnetokardiogrammes

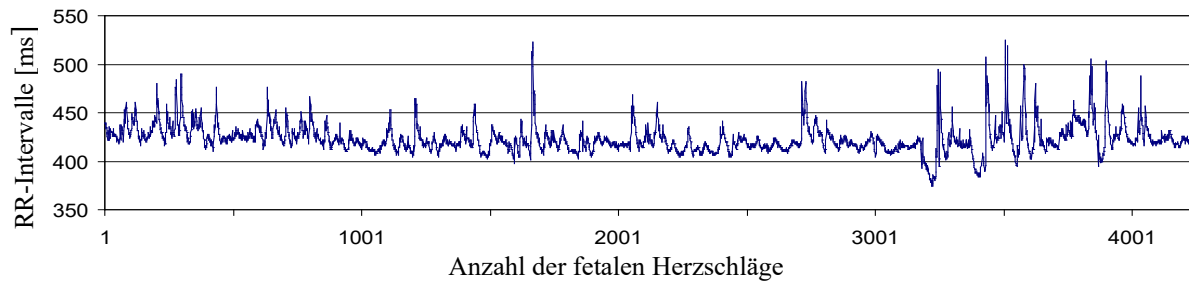


Abbildung 5 - Darstellung einer Normal to Normal Intervallfolge

4.4.2.2 Klassifikation fetaler Aktivitätsmuster

Standardmäßig erfolgt die Bestimmung fetaler Verhaltenszustände anhand von CTG Aufnahmen und simultanen Ultraschallmessungen (Nijhuis, 1982). Da während der magnetokardiographischen Messung aus technischen Gründen keine Ultraschallmessung möglich ist, wurde die Klassifizierung der fetalen Aktivität anhand der Herzfrequenzmuster visuell durchgeführt. Die graphische Darstellung der durch fMKG erzeugten Zeitreihen ist mit denen durch ein Kardiotokographen aufgenommenen vergleichbar, wobei sich fMKGs durch eine deutlich höhere zeitliche Auflösung auszeichnen. Daher konnte die visuelle Klassifikation der Datensätze durch drei in der Beurteilung des CTG geübten Personen unabhängig voneinander nach den festgelegten Kriterien von Nijhuis (1982) sowie von Schneider (2009) erfolgen.

Aus allen 30 minütigen Messungen wurde ein 10 minütiger Abschnitt ausgewählt, der jeweils nur eine fetale Ruhephase oder Aktivitätsphase beinhalten durfte und der von allen 3 Gutachtern übereinstimmend klassifiziert wurde. Messdaten die einen oder mehrere Wechsel des Aktivitätsmusters beinhalteten, wurden nach dem jeweils überwiegenden Verhaltenszustand (mindestens 10 min) ausgewählt. Die ausgewählten 10 Minuten-Abschnitte wurden im Matlab mit Hilfe des Programms „Artefaktkorrektur“ ausgeschnitten und abgespeichert.

4.4.2.3 Bildung von Vergleichsgruppen

Jede Probandin der Betamethason- Gruppe wurde mit jeweils 2-3 Probandinnen aus der Kontrollgruppe, (normaler Schwangerschaftsverlauf) unter Berücksichtigung des gleichen Schwangerschaftsalters (± 3 Tage) sowie des gleichen Verhaltenszustandes verglichen.

Anschließend wurden die Untersuchungsergebnisse in drei Schwangerschaftsgruppen eingeteilt (siehe Abbildung 6). Die Gruppenbildung erfolgte hierbei auf der Grundlage von Entwicklungsprozessen des fetalen autonomen Nervensystems nach der Definition von Schneider (Schneider, 2009).

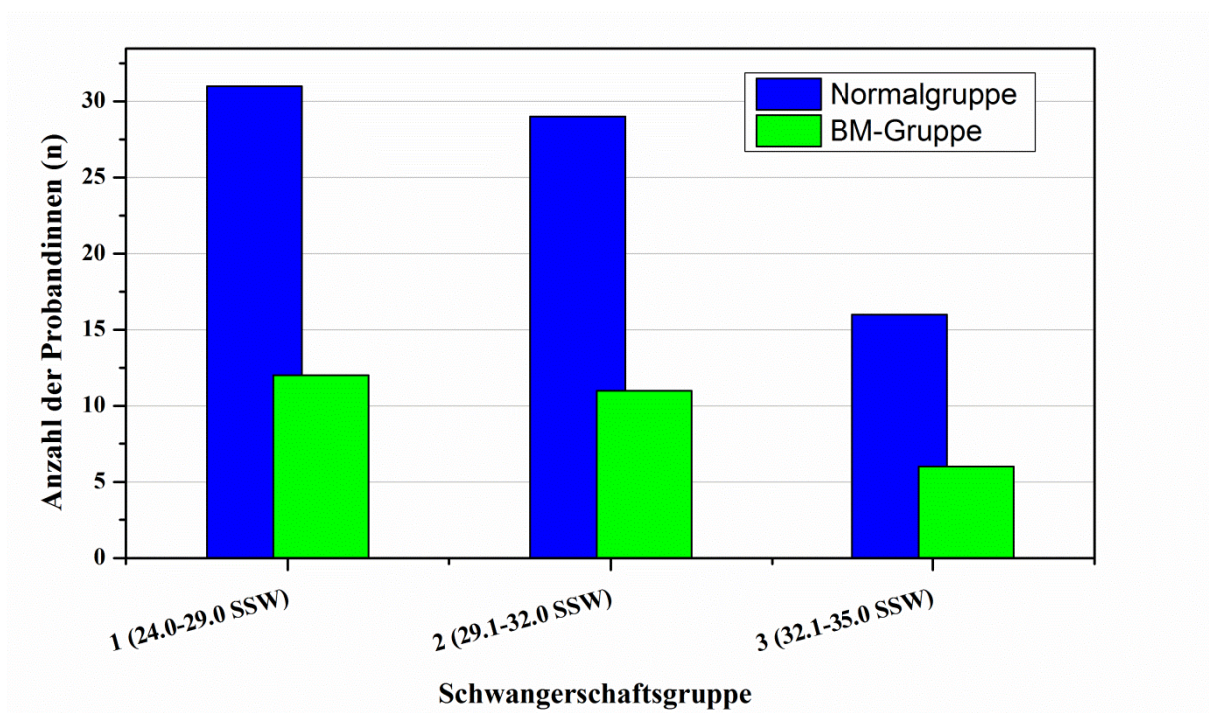


Abbildung 6 - Einteilung von Schwangerschaftsgruppen in fetale Entwicklungsstufen (24.0 entspricht dabei 24 SSW und 0 Tagen)

4.4.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Die Berechnung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität anhand der entsprechenden Parameter aus den fMKG-Messungen stellte den Kernpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Um signifikante Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität der Feten von mit BM behandelten Probandinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe ermitteln zu können, erfolgte eine spezifischen Einteilung der Messgruppen zum einen nach dem Schwangerschaftsalter und zum anderen nach dem Aktivitätsgrad des Feten bei der Messung. Die Vergleiche zwischen Studien- und Kontrollgruppe wurden dementsprechend wie folgt durchgeführt:

- a) ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren auf Basis der 30 minütigen Untersuchungen
- b) gruppiert nach Zeitabstand zur Betamethasonexposition in die Studiengruppen mit 5 bis 7 Tagen nach der BM-Gabe und mit 8 bis 11 Tagen nach der BM-Gabe ohne Berücksichtigung des fetalen Aktivitätsniveaus auf Basis der 30 minütigen Untersuchungen
- c) gruppiert nach visuell klassifiziertem Aktivitätsmuster ohne Berücksichtigung des Zeitabstandes zur Betamethasonexposition auf Basis der 10 minütigen Untersuchungsdauer

Die Einteilung der Datensätze und Datenvergleiche und das daraus resultierende Studiendesign sind Gegenstand der Tabelle 7.

Tabelle 7 - Einteilung der Datensätze/ Studiendesign

BM-Gruppe				Normalgruppe			
30-min Messung (stateunabhängig)		10-min Messung (stateabhängig)		30-min Messung (stateunabhängig)		10-min Messung (stateabhängig)	
5-7 Tage nach BM- Gabe	8-11 Tage nach BM- Gabe	State HRVP I (ruhig)	State HRVP II (aktiv)	5-7 Tage nach BM- Gabe	8-11Tage nach BM- Gabe	State HRVP I (ruhig)	State HRVP II (aktiv)
SSGR 1				SSGR 1			
SSGR 2				SSGR 2			
SSGR 3				SSGR 3			

SSGR 1 - Gestationsalter 1 (24.0-29.0 SSW)

SSGR 2 - Gestationsalter 2 (29.1-32.0 SSW)

SSGR 3 - Gestationsalter 3 (32.1-35.0 SSW)

Anhand der Herzschlagzeitreihen erfolgte die Berechnung der HRV in dem Programm „Statdynamic“ (Matlab) durch ein erstelltes Parameterfile. Um die schnellen Herzfrequenzrhythmen zu erfassen, wurde zur Frequenzanalyse die Messreihe in Intervalle von 5 Minuten zerlegt. Die HRV- und AIF-Indizes wurden aus diesen 5 Minuten Intervallen der jeweiligen 30 und 10 Minuten Messungen berechnet. Für jedes dieser Intervalle wurde ein Leistungsspektrum (spektrale Leistungsdichte) und die Leistung in den verschiedenen Frequenzbändern bestimmt. Die ausgewählten Parameter ergaben sich letztendlich aus den Mittelwerten von sechs (der 30 min Abschnitte) und zwei (der 10 min Abschnitte) Einzelwerten.

Die für die Analyse ausgewählten HRV-Parameter (Standardparameter nach Malik) sind Gegenstand der Tabelle 8 (Malik, 1996).

Tabelle 8 - HRV-Parameter für die Datenanalyse

Zeitbereich:	
SDNN	Gesamtvariabilität, sympathische - parasymphatische Anteile., stärkere sympathische Repräsentierung
RMSSD	parasymphatisch
SDNN/RMSSD	Maß der sympathovagalen Balance (Schneider, 2009)
Frequenzbereich: (In Abweichung von den in der Erwachsenenkardiologie üblichen Frequenzbandeinteilungen erfolgte die Frequenzanalyse auf Basis der bei David et al. eingeführten Frequenzbänder für fetale Untersuchungen. (David, 2007))	
fHF (0.4-1.7 Hz)	(„fetal High Frequency“) reflektiert die fetale Atemspanne und damit die parasymphatischen Aktivität
fLF (0.08-0.2 Hz)	(„fetal Low Frequency“) sympathische und vagale Aktivität
fVLF (0.02-0.08 Hz)	(„fetal Very Low Frequency“) entspricht der Langzeitvariabilität (Akzelerationen), reflektiert sympathische Aktivität
fVLF/fLF	Maß der sympathovagalen Balance
fVLF/fHF	

fLF/fHF	
Komplexitätsparameter:	
AIF_NN (Ti1)	Autonomer Informationsfluss über den Vorhersagehorizont von einem Herzschlagintervall berechnet aus der Herzschlagintervallfolge
AIF_long (Tilong)	Autonomer Informationsfluss über den Gesamtvorhersagehorizont von 10 - 20 s integriert
AIF_fHF (TiHF)	Autonomer Informationsfluss über einen Vorhersagehorizont, der dem fHF Band entspricht, berechnet aus fHF bandgefilterten Herzfrequenzfolgen
AIF_fLF (TiLF)	Autonomer Informationsfluss über einen Vorhersagehorizont, der dem fLF Band entspricht, berechnet aus fLF bandgefilterten Herzfrequenzfolgen
AIF_fVLF (TiVLF)	Autonomer Informationsfluss über einen Vorhersagehorizont, der dem fVLF Band entspricht, berechnet aus fVLF bandgefilterten Herzfrequenzfolgen

4.5 Statistische Verfahren

Die berechneten Datensätze wurden für die statistische Auswertung in das Statistikprogramm SPSS 17 übertragen.

Die Darstellung der HRV Parameter im Vergleich zwischen Betamethason- und Normalgruppe erfolgte durch Boxplots. Anhand von nichtparametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) wurde überprüft, inwieweit ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei unabhängigen Untersuchungsgruppen sowie weiterer abhängiger Einflussgrößen bezüglich der HRV-Parameter gefunden werden konnte.

Die Statistischen Niveaus wurden dabei wie folgt definiert:

- signifikant - $p < 0.05$,
- hochsignifikant - $p < 0.01$
- Tendenz - $p \leq 0.1$.

Der Gegenstand der statistischen Auswertungen waren im Zusammenhang mit dieser Arbeit die Untersuchungen zu folgenden Zusammenhängen:

a) Abhängigkeit der HRV vom Schwangerschaftsalter

Um die Abhängigkeit eines längerfristigen Steroideffektes auf die Herzfrequenzregulation vom Gestationsalter zu beurteilen, wurden die Feten in 3 statistisch vergleichbare Gruppen unterteilt, die sich auf das Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt bezogen.

b) Abhängigkeit der HRV vom Zeitabstand zur Steroidexposition

Zusätzlich wurden die 30 minütigen Datensätze in zwei Gruppen nach dem Abstand zwischen BM-Gabe und Messzeitpunkt unterteilt, um den Effekt von Betamethason nach 5-7 Tagen mit dem Effekt nach 8-11 Tagen auf die HRV zu vergleichen.

c) Kombination von Reifealter und Zeitabstand zur Medikamentengabe in Bezug auf die Abhängigkeit der HRV

Bei Vorlage von einflussbedingten Unterschieden wurden beide Faktoren in die Analyse aufgenommen und gemeinsam betrachtet.

d) Abhängigkeit der HRV vom fetalen Verhaltenszustand innerhalb der Gestationsaltergruppe

Inwieweit sich eine Abhängigkeit der HRV-Parameter auf den fetalen Verhaltenszustand zeigt, wurde mittels der nach State klassifizierten 10 minütigen Datensätze überprüft.

Dabei erfolgte eine Einteilung in ruhigen (HRVP I) und aktiven (HRVP II) fetalen Verhaltenszustand nach den genannten Kriterien. Zudem wurden die beiden Gruppen abhängig von dem Gestationsalter betrachtet.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie und des kleinen Studienkollektives wurde auf eine Bonferroni - Korrektur der Daten und die Verwendung multivariate Modelle verzichtet.

5 Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der Untersuchungsgruppen

In die statistische Auswertung wurden 105 Einfachmessungen einbezogen. Davon erhielten 29 Schwangere eine indizierte Betamethasontherapie und 76 Probandinnen wiesen einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf auf. Die genaue Verteilung der beiden Studiengruppen bezogen auf das Schwangerschaftsalter ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 - Verteilung der Gestationswochen von BM- und Normalgruppe

	Betamethasongruppe	Normalgruppe
Mittelwert vollendeter SSW	30	30
Spannbreite Gestationsalter	24.4 bis 33.1	24.3 bis 33.4

Wie in Tabelle 10 dargestellt, wurden zur genaueren Betrachtung der Untersuchungshypothesen jeweils für die Betamethason- und die Normalgruppe drei Untergruppen gebildet. Diese beziehen sich auf das Gestationsalter (Schwangerschaftsgruppe 1: 24.0 - 29.0, Schwangerschaftsgruppe 2: 29.1 - 32.0, Schwangerschaftsgruppe 3: 32.1 - 35.0), den Abstand von Glucocorticoidgabe zum Messtermin (5-7 Tage versus 8-11 Tage nach BM-Gabe) und den klassifizierten Verhaltenszuständen (ruhig, aktiv).

Tabelle 10 - Einteilung BM- und Normalgruppe in Untergruppen

			BM-Gruppe	Normalgruppe
30 Minuten		SSGR 1	12	31
	gesamt	SSGR 2	11	29
		SSGR 3	6	16
30 Minuten		SSGR 1	6	31
	BM-Gabe 5-7	SSGR 2	8	29
		SSGR 3	4	16
		SSGR 1	4	31
	BM-Gabe 8-11	SSGR 2	2	29
		SSGR 3	3	16
10 Minuten		SSGR 1	4	9
	ruhig HRVP I	SSGR 2	3	5
		SSGR 3	1	3
		SSGR 1	8	22
	aktiv HRVP II	SSGR 2	8	24
		SSGR 3	5	13

5.2 Ergebnisdarstellung zum Vergleich von Betamethasongruppe und Normalgruppe unabhängig vom fetalen Aktivitätsmuster (Basis 30 Minuten Untersuchungsdauer)

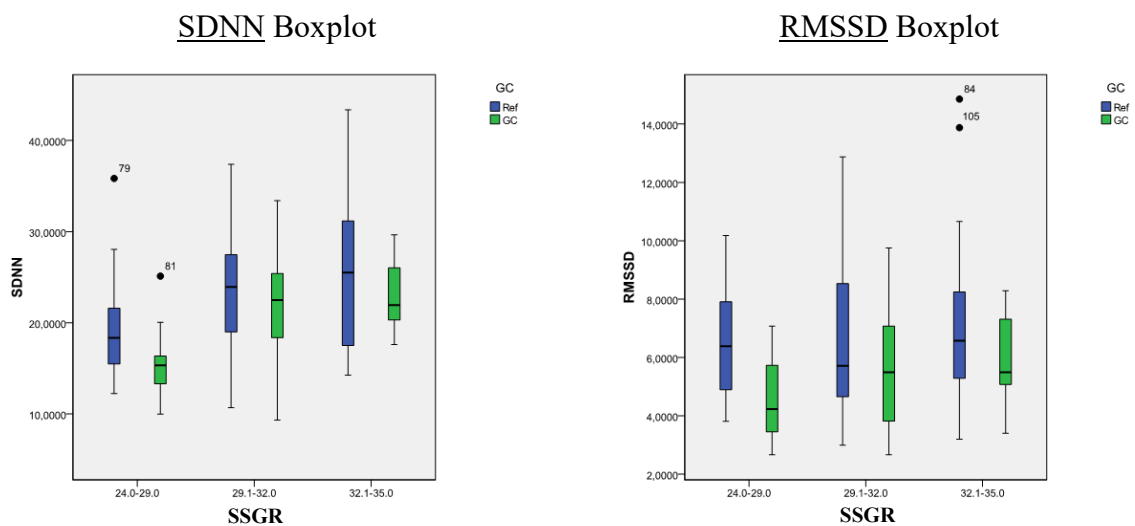
5.2.1 Untersuchung der HRV-Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Zunächst wurden die Ergebnisse der 30 minütigen Messungen der beiden Gruppen unter Berücksichtigung des Gestationsalters verglichen. Dazu erfolgte die Einteilung der Untersuchungsgruppen in drei Schwangerschaftsbereiche (Tabelle 11). Unberücksichtigt blieben dabei der fetale Verhaltenszustand und der Messzeitpunkt nach BM-Gabe.

Tabelle 11- Verteilung BM- und Normalgruppe nach dem Schwangerschaftsalter in Gruppen

Gruppe in SSW (SSGR)	Anzahl BM	Anzahl Normal
1 24.0-29.0	12	31
2 29.1-32.0	11	29
3 32.1-35.0	6	16
Gesamt:	29	76

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu ausgewählten einzelnen Parametern spezifisch anhand von Boxplots dargestellt.

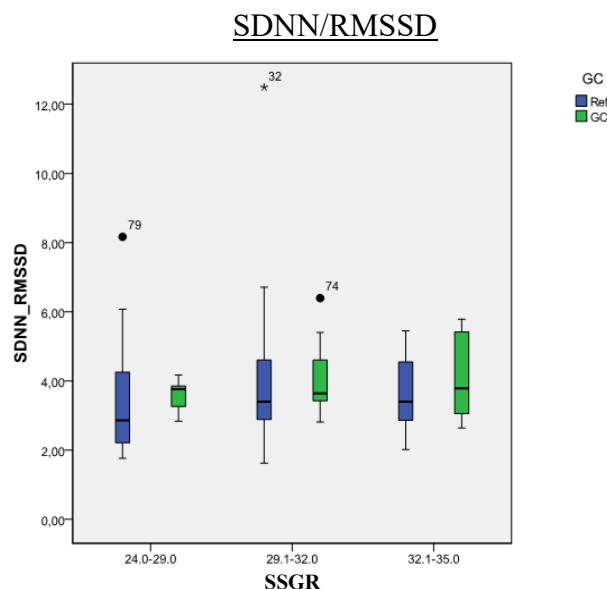


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,041	0,481	0,789	p-Wert	0,006	0,349	0,347

Abbildung 7 - Vergleich von den Parametern aus der Zeitdomäne zwischen BM- und NG

Signifikante Differenzen zwischen Studien - und Kontrollgruppe finden sich bei den Parametern aus dem Zeitbereich (RMSSD, SDNN), wobei diese Effekte in erster Linie die Schwangerschaftsgruppe 1 betreffen. Die in Abbildung 7 dargestellten Boxplots zeigen jeweils eine signifikante Abnahme der Gesamtvariabilität (SDNN) sowie eine hochsignifikante Abnahme der Kurzzeitvariabilität (RMSSD) in der BM-Gruppe in Bezug auf die nichtbehandelten Feten zwischen den Schwangerschaftswochen 24.0-29.0.

Die gleichläufige, jedoch unterschiedlich stark ausgeprägte Abnahme von SDNN und RMSSD geht mit einer nur geringfügigen, nicht signifikanten Erhöhung des Quotienten aus SDNN/RMSSD in der 1 Schwangerschafts-Gruppe einher (siehe Abb. 8).

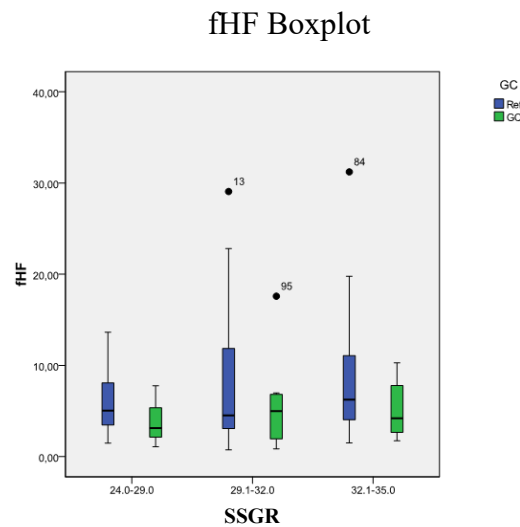


SSGR	1	2	3
p-Wert	0,141	0,523	0,330

Abbildung 8 - Vergleich der sympathovagalen Balance zwischen BM- und Normalgruppe

Aus dem Frequenzbereich liefert nur das fetale HF-Band als klassischer Marker der Kurzzeitvariabilität eine tendenzielle Differenz im Gruppenvergleich (Abb. 9).

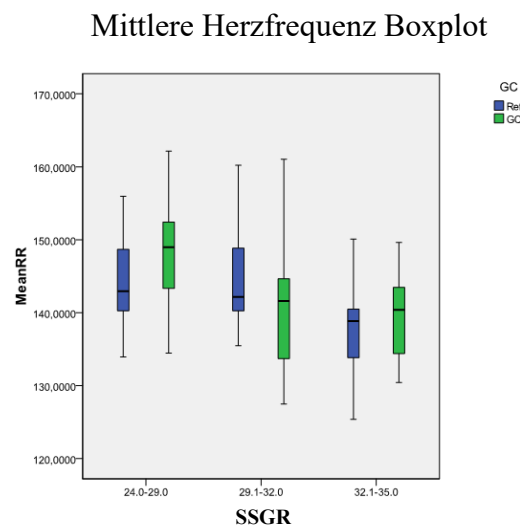
Gleichläufig mit den Parametern des Zeitbereiches lässt sich ein Absinken der fHF in der 1. Schwangerschaftsgruppe darstellen. In allen weiteren Frequenzbändern ist dieser Unterschied zwischen BM- und Normalgruppe nicht nachweisbar.



SSGR	1	2	3
p-Wert	0,059	0,460	0,176

Abbildung 9 - Vergleich des fetalen hohen Frequenzbandes zwischen BM- und NG

Im Gegensatz dazu ist eine tendenzielle Erhöhung der mittleren Herzfrequenz der BM-Feten zwischen den Schwangerschaftswochen 24.0 - 29.0 erkennbar ($p=0,083$ / siehe Abb. 10).



SSGR	1	2	3
p-Wert	0,083	0,229	0,496

Abbildung 10 - Vergleich der mittleren Herzfrequenz zwischen BM- und NG

Die Komplexitätsparameter ergaben hier keine statistisch relevanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Signifikante Unterschiede zwischen BM- und Normalgruppe in Bezug auf das Gestationsalter waren somit lediglich zwischen den SSW 24.0 - 29.0 nachweisbar. Eine zusammenfassende Darstellung aller numerischen Ergebnisse ist in Abschnitt 5.4 zu finden.

5.2.2 Untersuchung der HRV-Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter und dem Abstand zur Steroidexposition

Mit der Fragestellung, ob sich der Messzeitpunkt nach der BM-Exposition auf die HRV-Parameter auswirkt, wurden zwei Messgruppen gebildet, die, wie in Tabelle 12 dargestellt, nach dem Abstand zwischen BM-Gabe und Messung eingeteilt und bezüglich der HRV-Parameter verglichen wurden.

Tabelle 12 - Einteilung der Betamethasongruppe in 2 Untergruppen nach dem Abstand zwischen BM-Gabe und Messzeitpunkt

SSGR	Messung 5-7 Tage nach BM-Gabe Messgruppe 1 (MG 1)		Messung 8-11 Tage nach BM-Gabe Messgruppe 2 (MG 2)	
	Gruppe	Anzahl	Gruppe	Anzahl
1	Normal	31	Normal	31
	BM	6	BM	4
2	Normal	29	Normal	29
	BM	8	BM	2
3	Normal	16	Normal	16
	BM	4	BM	3

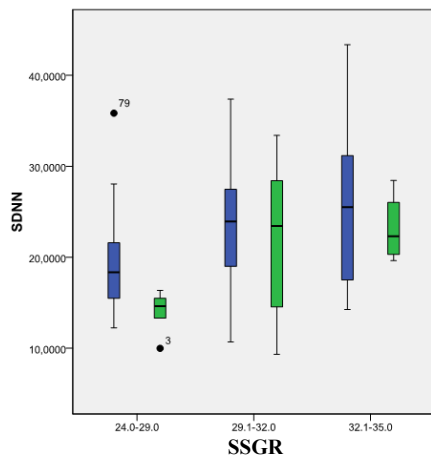
In den beiden Messgruppen (5-7 Tage nach BM-Therapie/ 8-11 Tage nach BM-Therapie) ergeben sich statistisch relevante Unterschiede bezogen auf die HRV-Parameter.

Die Untersuchungsgruppe mit dem kürzeren Messabstand zur BM-Gabe liefert signifikante Unterschiede in Bezug auf die Normalgruppe in den Parametern der sympathischen (SDNN, siehe Abb. 11) und parasympathischen Modulation (RMSSD, fHF, Siehe Abb. 12 und Abb. 13). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen aus der gesamten BM-Gruppe (siehe Abschnitt 5.2.1).

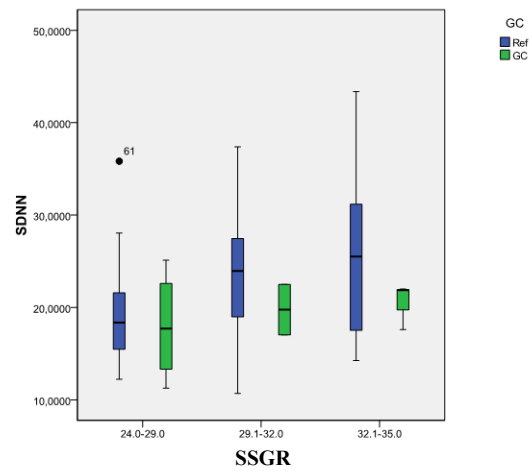
Wie bereits in der gesamten Untersuchungsgruppe finden sich auch hier die signifikanten Unterschiede zur Normalgruppe in dem frühen Schwangerschaftsbereich (24.0 – 29.0 SSW).

SDNN

Messgruppe 5-7 Tage nach BM-Gabe



Messgruppe 8-11 Tage nach BM-Gabe

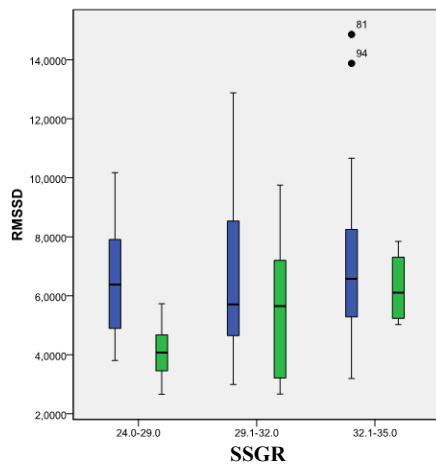


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,015	0,0735	0,879	p-Wert	0,674	0,429	0,572

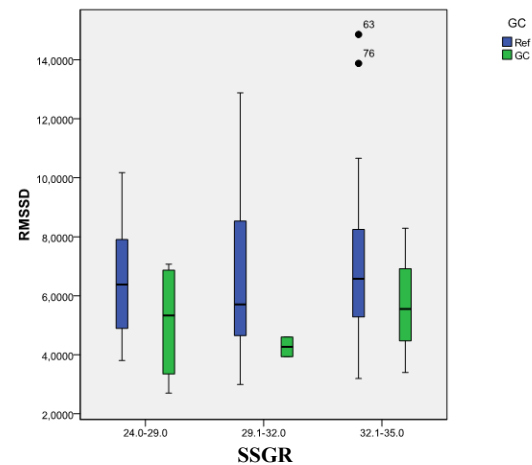
Abbildung 11 - Vergleich der SDNN zwischen MG 1 und MG 2

RMSSD

Messgruppe 5-7 Tage nach BM-Gabe



Messgruppe 8-11 Tage nach BM-Gabe

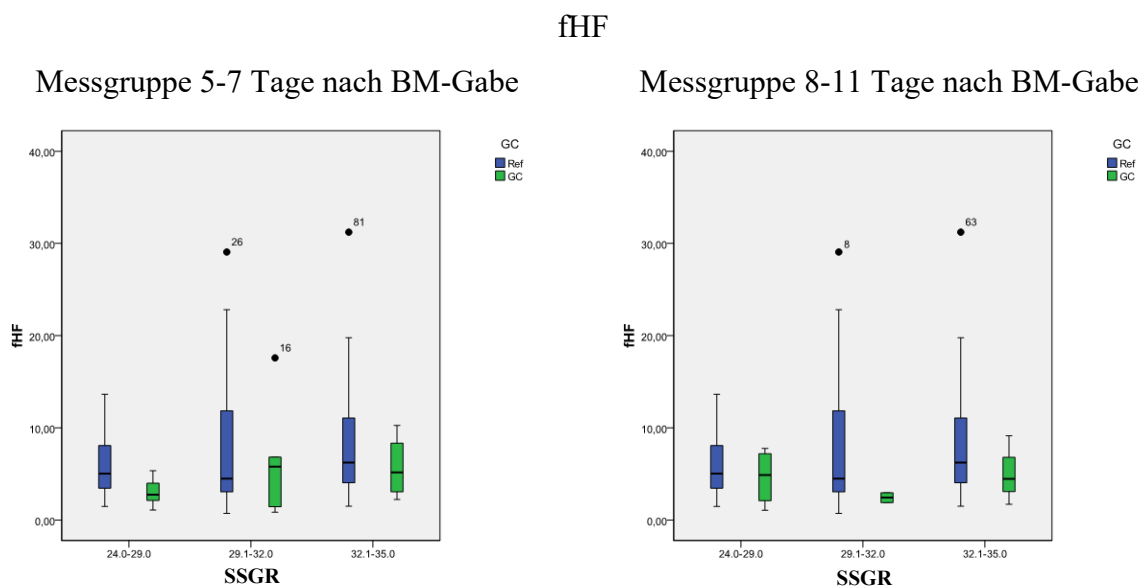


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,005	0,510	0,784	p-Wert	0,227	0,159	0,447

Abbildung 12 - Vergleich der RMSSD zwischen MG 1 und MG 2

Die Messgruppe, deren Spanne zwischen BM-Gabe und MKG-Messung zwischen 8 und 11 Tagen lag, ergab in den Parametern der Zeit- und Frequenzdomäne keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Normalgruppe.

In den fetalen Frequenzbändern ist die wesentliche Differenz zur Normalgruppe die signifikant niedrigere fHF. Diese kann wiederholt der 1. Schwangerschaftsgruppe mit der 5-7 tägigen Messspanne aufgezeigt werden.



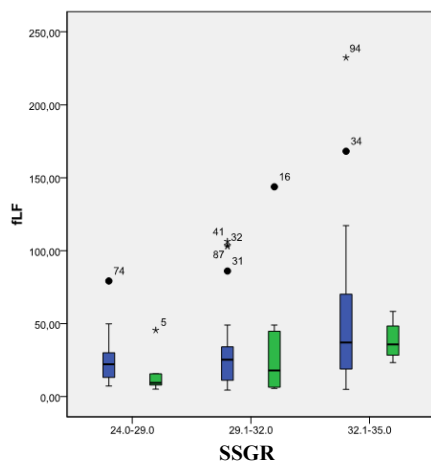
1	2	3	SSGR	1	2	3
0,041	0,705	0,444	p-Wert	0,521	0,169	0,447

Abbildung 13 - Vergleich des fetalen hohen Frequenzbandes zwischen MG 1 und MG 2

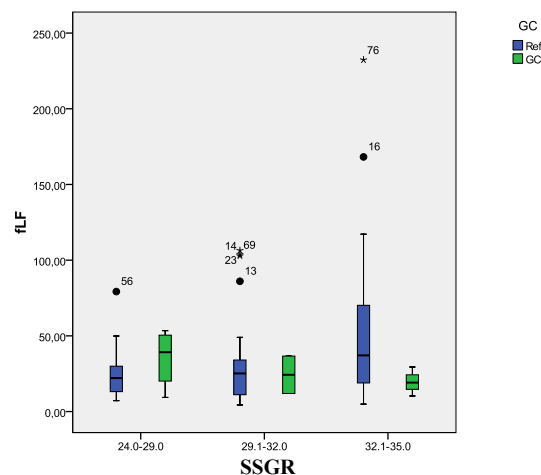
Des Weiteren finden sich in der Untersuchungsgruppe mit dem kürzeren Abstand zwischen BM und Messzeitpunkt tendenziell niedrigere Werte im Frequenzbereich von fLF und fVLF bezogen auf die Normalgruppe (Abb. 14 und Abb. 15).

fLF

Messgruppe 5-7 Tage nach BM-Gabe



Messgruppe 8-11 Tage nach BM-Gabe

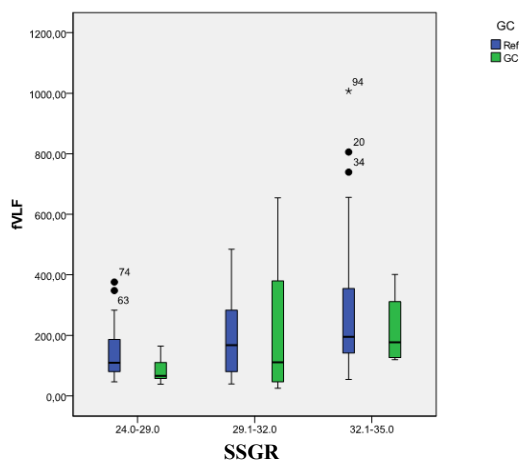


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,105	0,674	0,927	p-Wert	0,227	0,963	0,167

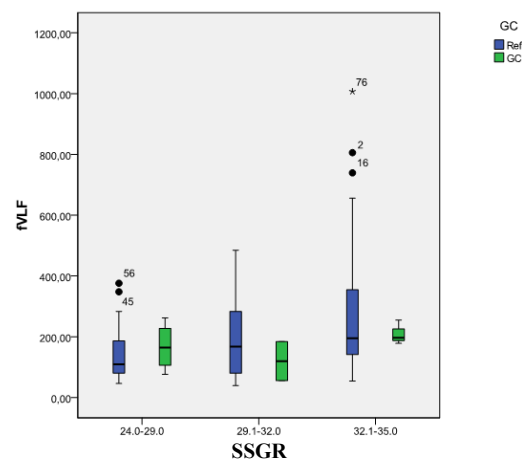
Abbildung 14 - Vergleich des fetalen niedrigen Frequenzbandes zwischen MG 1 und MG 2

fVLF

Messgruppe 5-7 Tage nach BM-Gabe



Messgruppe 8-11 Tage nach BM-Gabe



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,085	0,591	0,784	p-Wert	0,444	0,429	0,889

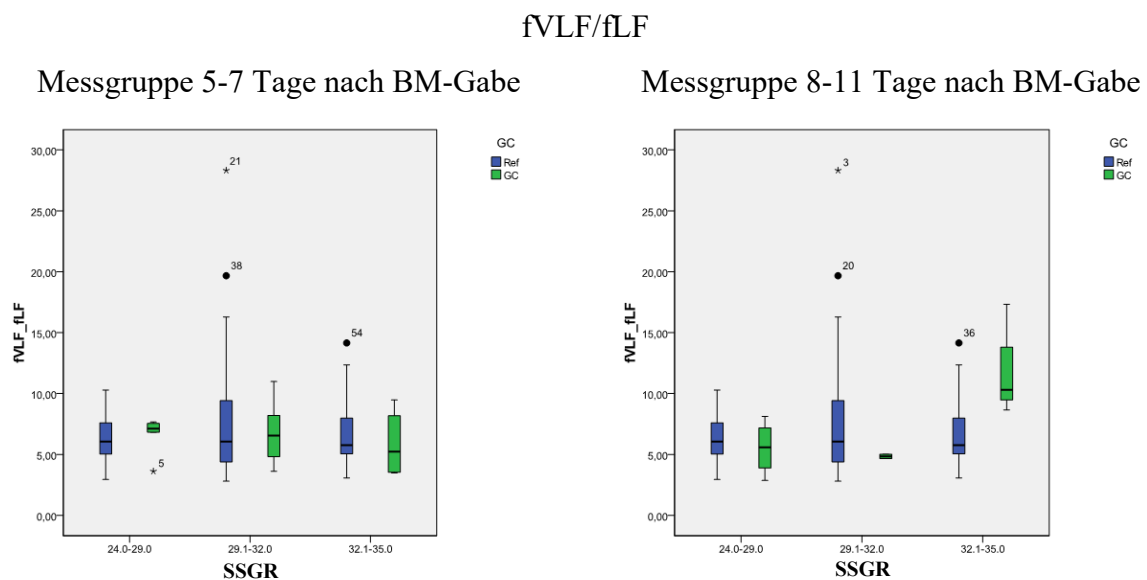
Abbildung 15 - Vergleich des fVL- Frequenzbandes zwischen MG1 und MG2

Im Gegensatz zu dem 5-7 tägigem Messabstand zeigen sich folgende Ergebnisse in der Untergruppe mit der Messspanne von 8-11 Tagen nach BM-Gabe:

Der Quotient der Frequenzbänder fVLF/fLF in der BM-Gruppe ist in der dritten Schwangerschaftsgruppe signifikant erhöht ($p=0,032$, siehe Abb.16), während der Quotient der Frequenzbänder fLF/ fHF ($p=0,043$, siehe Abb. 17) in der ersten Schwangerschaftsgruppe signifikant höher liegt als in der Normalgruppe.

Im Vergleich zu einer tendenziell höheren mittleren Herzfrequenz in der Schwangerschaftsgruppe 1 (24.0-29.0 SSW) der gesamten BM-Gruppe, wie in Abbildung 10 dargestellt, findet sich diese Tendenz in den jeweiligen Untergruppen nicht (siehe Abbildung 18).

Die Komplexitätsparameter AIF VLF ($p=0,051$) und AIF LF ($p=0,051$) der 3. Schwangerschaftsgruppe zeigen ebenfalls starke Tendenzen zu erhöhten Werte bei den behandelten Feten der 2. Messgruppe (siehe Abbildung 19).

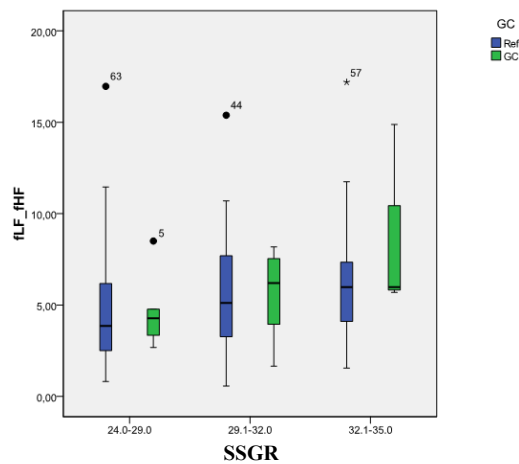


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,542	0,984	0,647	p-Wert	0,604	0,529	0,032

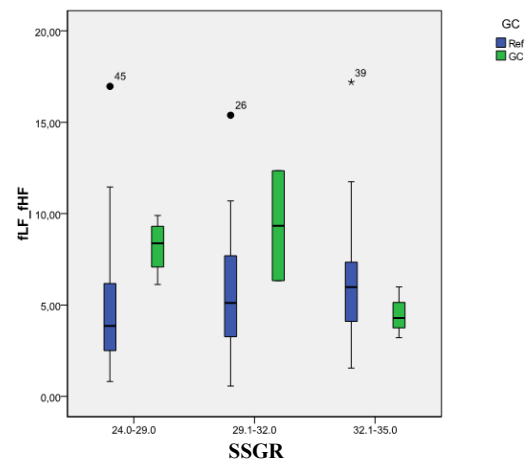
Abbildung 16 - Vergleich des Quotienten aus fVLF/fLF zwischen MG 1 und MG 2

fLF/fHF

Messgruppe 5-7 Tage nach BM-Gabe



Messgruppe 8-11 Tage nach BM-Gabe

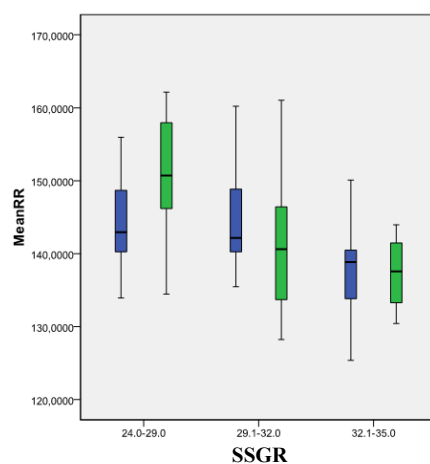


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,827	0,765	0,521	p-Wert	0,043	0,222	0,524

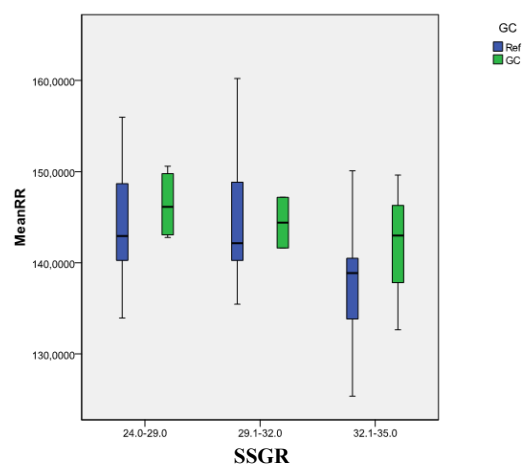
Abbildung 17 - Vergleich des Quotienten fLF/fHF zwischen MG 1 und MG 2

Mittlere Herzfrequenz

Messgruppe 5-7 Tage nach BM-Gabe

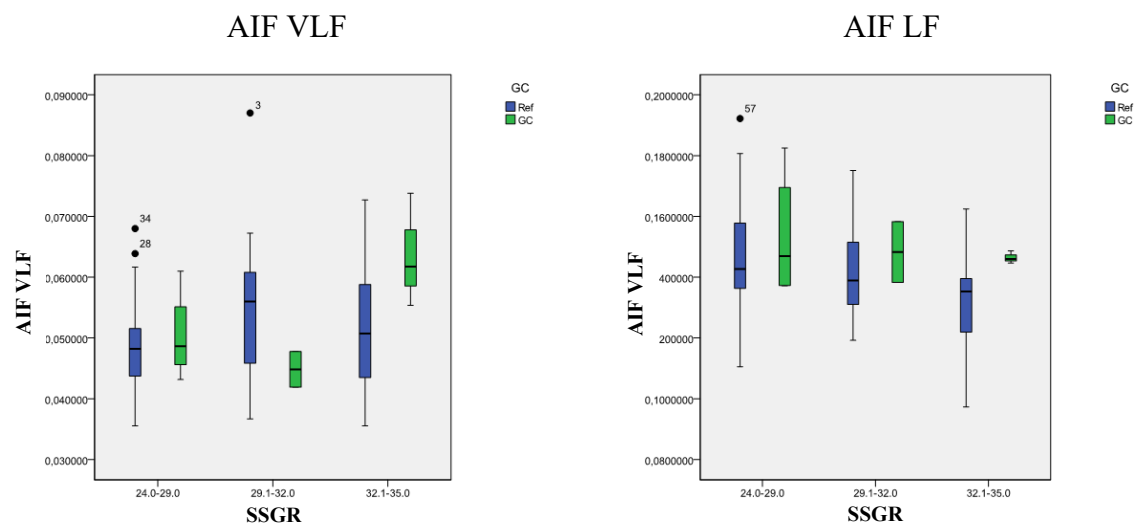


Messgruppe 8-11 Tage nach BM-Gabe



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,105	0,307	0,879	p-Wert	0,374	0,894	0,391

Abbildung 18 - Vergleich der mittleren Herzfrequenz zwischen MG 1 und MG 2



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,831	0,159	0,051	p-Wert	0,784	0,582	0,051

Abbildung 19 - Darstellung des AIF bezüglich des VLF- und LF-Bandes der MG 2 (8-11Tage nach BM-Gabe)

5.3. Ergebnisdarstellung zum Vergleich von Betamethason- und Normalgruppe in Abhängigkeit vom fetalen Aktivitätsmuster (Basis 10 Minuten Untersuchungsintervall entsprechend visueller Vorklassifikation)

Abschließend wurden die nach fetalem State ausgewählten 10 minütigen Abschnitte von Untersuchungs- und Kontrollgruppe bezüglich der HRV-Parameter ausgewertet und verglichen. Die Auswertung erfolgte dabei spezifisch unter Berücksichtigung desselben Verhaltenszustandes entsprechend der Klassifikation nach Nijhuis und Schneider in HRVP I und HRVP II (Nijhuis, 1982, Schneider, 2009). Aus jeder Messung wurde nur ein fetaler State ausgewählt. Die Einteilung der 10 minütigen Abschnitte ist in den Tabellen 13 und 14 dargestellt.

Tabelle 13 - Einteilung der HRVP I-Feten von BM- und Normalgruppe nach SSW

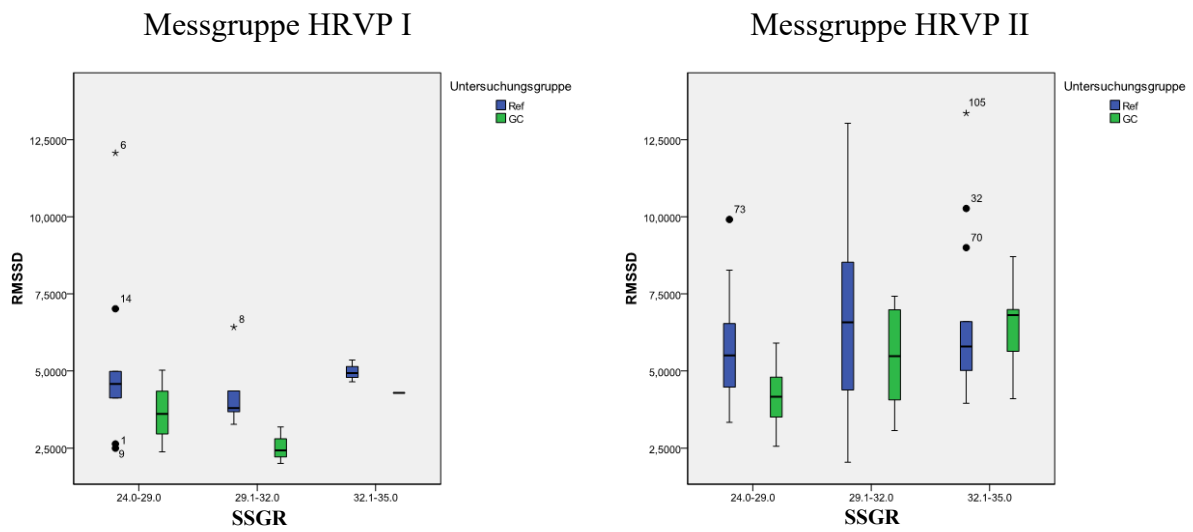
SSGR	Anzahl BM	Anzahl Normal
1 24.0-29.0	4	9
2 29.1-32.0	3	5
3 32.1-35.0	1	3
Gesamt	8	17

Tabelle 14 - Einteilung der HRVP II-Feten von BM- und Normalgruppe nach SSW

SSGR	Anzahl BM	Anzahl Normal
1 24.0-29.0	8	22
2 29.1-32.0	8	24
3 32.1-35.0	5	13
Gesamt:	21	59

Im ruhigen fetalen Verhaltenszustand ergeben sich vor allem bei zwei Parametern, die der parasympathischen Funktion zuzuordnen sind, signifikante Unterschiede. Es handelte sich dabei um die RMSSD und die fHF, welche im Vergleich zur Normalgruppe erniedrigt sind (Abb. 20 und Abb. 21).

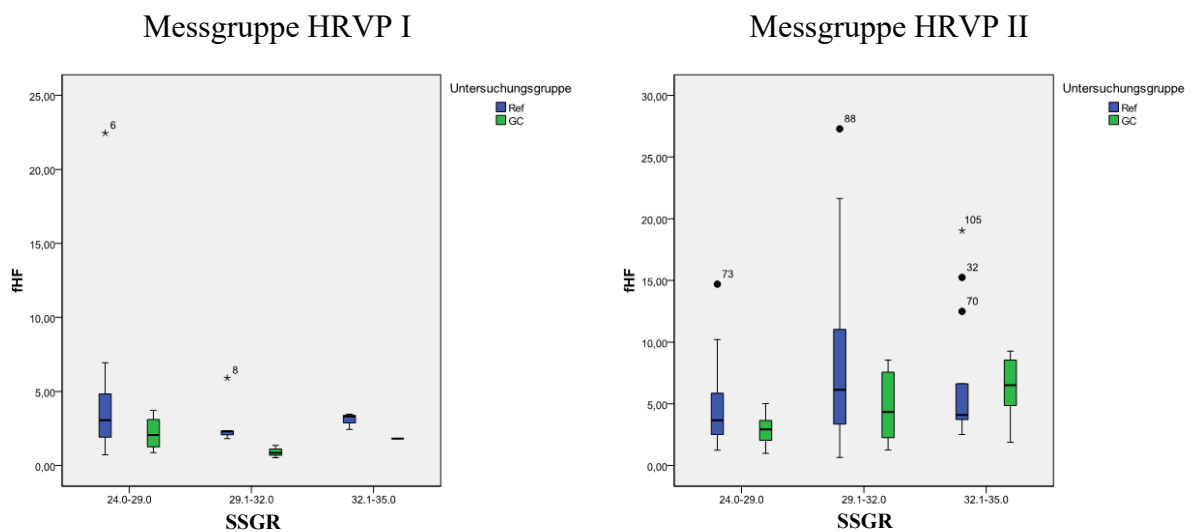
RMSSD



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,330	0,036	0,500	p-Wert	0,024	0,188	0,703

Abbildung 20 - Vergleich der RMSSD zwischen den Messgruppen HRVP I und HRVP II

fHF

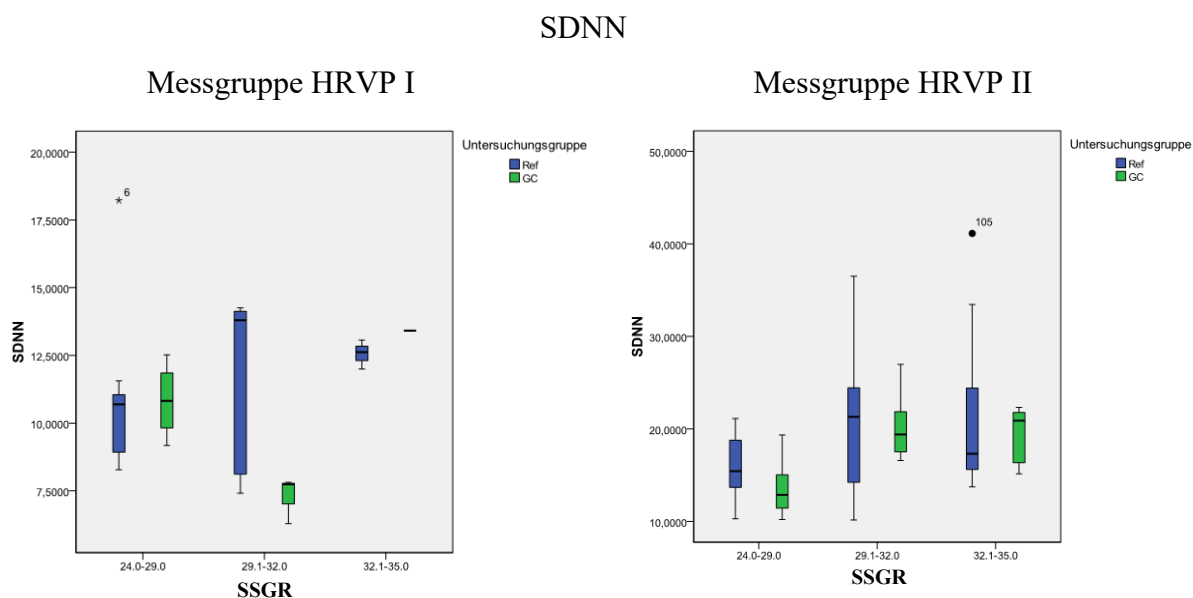


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,330	0,036	0,500	p-Wert	0,156	0,273	0,703

Abbildung 21 - Vergleich des fH-Frequenzbandes zwischen den MG HRVP I und HRVP II

Auffallend ist zudem, dass nicht wie bislang die 1. Schwangerschaftsgruppe (24.0 – 29.0), sondern die 2. Schwangerschaftsgruppe (29.1 – 32.0) signifikante Unterschiede aufweist.

Die SDNN als sympathische Komponente liefert eine Abnahme in der BM-Gruppe, die graphisch zwar erkennbar ist, jedoch statistisch vernachlässigbar bleibt (Abb. 22, $p_{SDNN}=0,143$)

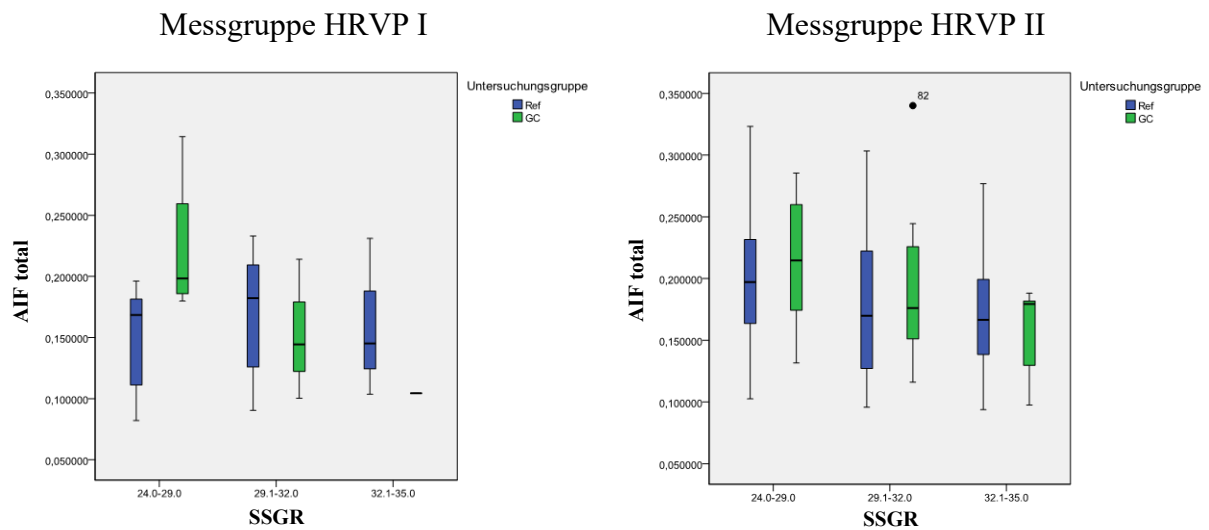


1	2	3	SSGR	1	2	3
0,604	0,143	0,500	p-Wert	0,078	0,915	0,924

Abbildung 22 - Vergleich der SDNN zwischen den MG HRVP I und HRVP II

Des Weiteren zeigen sich in einigen Komplexitätsparametern tendenzielle (AIF VLF und AIF LF) bis signifikante (AIF Total und AIF Long) Veränderungen zwischen BM-Gruppe und Normalgruppe. Diese beziehen sich jedoch auf den Schwangerschaftsbereich zwischen 24.0 – 29.0 (Abb. 23 - Abb. 25).

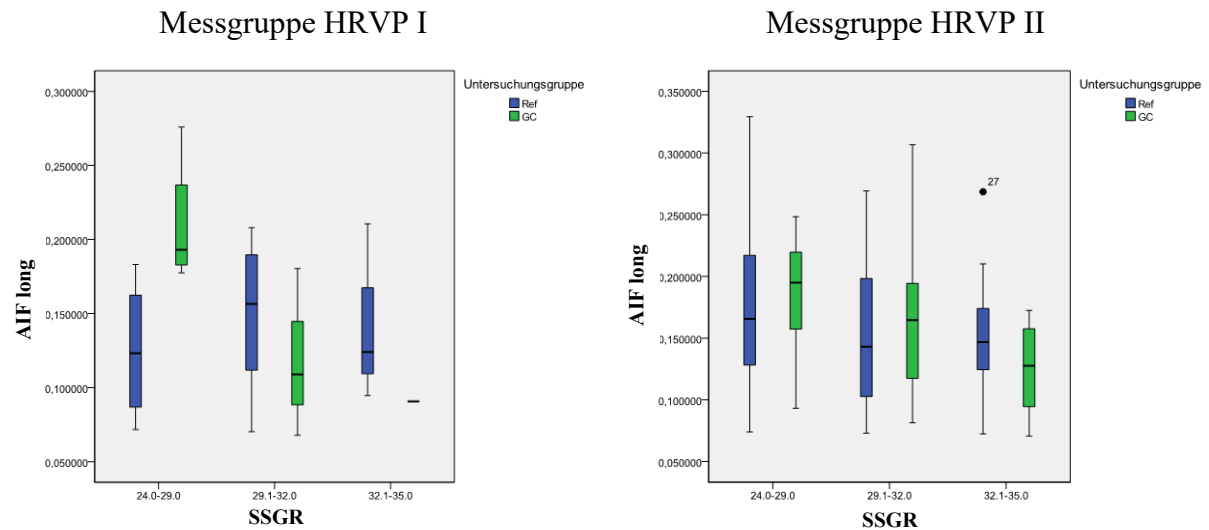
AIF total



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,034	1,000	1,000	p-Wert	0,420	0,480	0,775

Abbildung 23 - Vergleich des AIF total zwischen den Messgruppen mit ruhigem und aktiv Verhaltenszustand

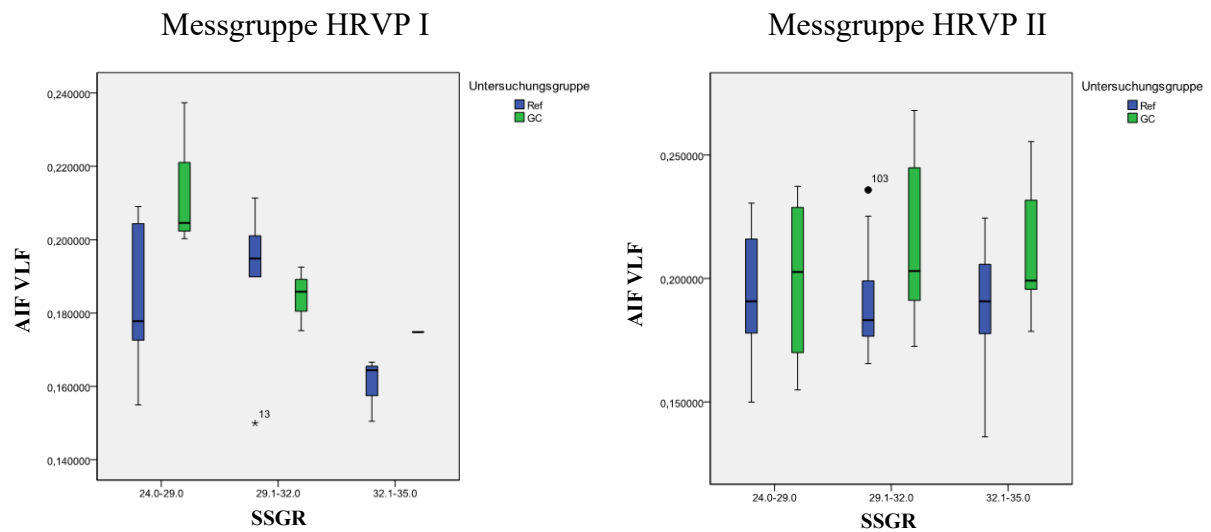
AIF long



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,011	0,398	0,500	p-Wert	0,504	0,685	0,387

Abbildung 24 - Vergleich des AIF long zwischen den MG HRVP I und HRVP II

AIF VLF



1	2	3	SSGR	1	2	3
0,106	0,393	0,500	p-Wert	0,629	0,029	0,173

Abbildung 25 - Vergleich des AIF VLF zwischen den MG HRVP I und HRVP II

Die Unterschiede im aktiven fetale Verhaltenszustand umfassen vor allem die Zeitdomäne, insbesondere die RMSSD sowie tendenziell die SDNN (Abb. 20 und Abb. 22) innerhalb der ersten Gestationsgruppe. In der Frequenzdomäne ergeben sich bei den aktiven, behandelten Feten keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die aktiven, unbehandelten Feten. Die Komplexität zeigt in dem autonomen Informationsfluss des VLF-Frequenzbandes der mittleren Schwangerschaftsgruppe (HRVP II) eine signifikante Erhöhung zur Normalgruppe (Abb. 25).

5.4 Zusammenfassende Übersicht der untersuchten Parameter

Zur Veranschaulichung aller Ergebnisse des Vergleichs der BM-Gruppe zur Normalgruppe aus den 3 verschiedenen Untergruppen sind im Folgenden die tendenziellen und signifikanten p-Werte tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle15 - Zusammenfassender Vergleich der 30-Minuten-Untersuchungsergebnisse von BM- und Normalgruppe

30 min (gesamt)	Gruppe 1 (nBM=12)	Gruppe 2 (nBM=11)	Gruppe 3 (nBM=6)
SDNN	↓	–	–
RMSSD	↓	–	–
SDNN/RMSSD	–	–	–
Mean HR	↗	–	–
fHF	↘	–	–
fLF	–	–	–
fVLF	–	–	–

Tabelle 16 - Zusammenfassung der Ergebnisse (30-Minuten) der BM-Gruppe bezogen auf die NG bei Unterteilung nach Abstand der Messung zur BM-Gabe

	5-7 Tage nach BM-Gabe			8-11 Tage nach BM-Gabe		
	Gruppe 1 (nBM=6)	Gruppe 2 (nBM=8)	Gruppe 3 (nBM=4)	Gruppe 1 (nBM=4)	Gruppe 2 (nBM=2)	Gruppe 3 (nBM=3)
SDNN	↓	–	–	–	–	–
RMSSD	↓	–	–	–	–	–
SDNN/RMSSD	–	–	–	–	–	–
fHF	↓	–	–	–	–	–
fLF	↘	–	–	–	–	–
fVLF	↘	–	–	–	–	–
fVLF/fLF	–	–	–	–	–	↑
fLF/fHF	–	–	–	↑	–	–
MeanHR	↗	–	–	–	–	–
AIF Total	–	–	–	–	–	–
AIF VLF	–	–	–	–	–	↑
AIF LF	–	–	–	–	–	↑
AIF Long	–	–	–	–	–	–

Tabelle 17 - Zusammenfassung der 10-Minuten-Untersuchungsergebnisse der BM-Gruppe bezogen auf die NG

	Messgruppe HRVP I			Messgruppe HRVP II		
SSW	Gruppe 1 (nBM=4)	Gruppe 2 (nBM=3)	Gruppe 3 (nBM=1)	Gruppe 1 (nBM=8)	Gruppe 2 (nBM=8)	Gruppe 3 (nBM=5)
SDNN	–	–	–	↘	–	–
RMSSD	–	↓	–	↓	–	–
SDNN/RMSSD	–	–	–	–	–	–
fHF	–	↓	–	–	–	–
fLF	–	–	–	–	–	–
fVLF	–	–	–	–	–	–
fVLF/fLF	–	–	–	–	–	–
fLF/fHF	–	–	–	–	–	–
MeanHR	–	–	–	–	–	–
AIF Total	↑	–	–	–	–	–
AIF VLF	↗	–	–	–	↑	–
AIF LF	↗	–	–	–	–	–
AIF Long	↑	–	–	–	–	–

Legende:

HRVP I: ruhiger fetaler Verhaltenszustand/ HRVP II: aktiver fetaler Verhaltenszustand

Gruppe 1-GA von 24.0 bis 29.0/ Gruppe 2-GA von 29.1 bis 32.0/ Gruppe 3-GA von 32.1 bis 35.0

↘: Tendenz ($p < 0,1$) / ↓: Signifikanz ($p < 0,05$)

6 Diskussion

6.1 Ziel der Arbeit und Ergebnisdarstellung

Bislang konnte in verschiedenen Studien der akute Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck der autonomen Reifung der Herzfrequenzregulation nachgewiesen werden (Lunshof, 2005; Mulder, 2004). Dabei wurde bereits erkannt, dass die antenatale Steroidexposition eine akute Suppression des Sympathikus des Feten zur Folge hat. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig untersucht, welchen Einfluss die Betamethasongabe bei Schwangerschaften mit drohender Frühgeburtlichkeit auf das autonome Nervensystem des Feten in dem Zeitraum von 5-11 Tagen nach Exposition hat. Diese Fragestellung wurde durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität, aufgezeichnet mittels fetaler Magnetokardiographie, untersucht. Die jeweilige Messdauer konnte auf 30 Minuten ausgedehnt werden. Dabei wurden sowohl lineare wie auch nichtlineare Parameter der HRV untersucht und mit denen von nicht exponierten Feten verglichen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand in einer genauen Differenzierung von Einflussfaktoren auf die fetale Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation. Dazu erfolgte zunächst die Unterteilung nach entwicklungsphysiologisch relevanten Gestationsaltergruppen. Wie erwartet, sowie bereits in Vorarbeiten zu kurzfristigen Effekten von Betamethason beschrieben (Lunshof, 2005, Schröder 2011), konnte ein signifikanter Unterschied des Glucocorticoideffektes bezüglich des Schwangerschaftsalters gefunden werden. Dabei zeigte sich jedoch, dass die signifikanten Unterschiede zur Normalschwangerschaft nicht wie vermutet unter den älteren Feten ab der 29. Schwangerschaftswoche auftraten, sondern in der 1. Gestationsgruppe (24.0 – 29.0 SSW).

Zur genaueren Betrachtung des Betamethasoneinflusses erfolgte eine Unterteilung der Untersuchungsgruppe in zwei Zeitbereiche nach dem Abstand der Messung zu der erfolgten BM-Gabe (5-7 und 8-11 Tage). Es zeigte sich erwartungsgemäß, dass vor allem in dem kürzeren Zeitbereich nach erfolgter Therapie noch signifikante Unterschiede in der Zeit- und Frequenzdomäne im Vergleich zu nicht exponierten Feten bestanden. Mit größerem Abstand zu der Betamethasongabe verloren sich diese Effekte.

Des Weiteren gelang in dieser Arbeit ein auf den Verhaltenszustand (HRVP I, HRVP II) bezogener Vergleich zwischen BM- und Normalgruppe, in dem eindeutige Differenzen im Zeit-, Frequenz- sowie Informationsbereich in beiden Aktivitätszuständen sowie in verschiedenen Schwangerschaftsbereichen dargelegt werden konnten.

Letztendlich kann durch die vorliegende Arbeit hervorgehoben werden, dass sich die längerfristige Wirkung des Betamethasons deutlich von den kurzfristigen Effekten abgrenzen lässt.

Im Folgenden sollen die Einflussgrößen (Gestationsalter, Abstand der Messung zu der Medikamentenapplikation sowie fetaler Verhaltenszustand) bezüglich aussagekräftiger Parameter der Herzfrequenzvariabilität diskutiert werden.

6.2 Interpretation der Ergebnisse

6.2.1 *Interpretation der Unterschiede der HRV-Parameter zwischen BM- und Normalgruppe in Bezug auf das Gestationsalter*

Bei der Betrachtung wesentlicher Herzfrequenzparameter innerhalb der Gesamtgruppe (4-14 Tage nach BM-Therapie, aktive und ruhige Feten) zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter. Je früher (Gruppe 1: SSW 24.0 – 29.0) während der Schwangerschaft die BM-Gabe erfolgt, umso größer sind die Differenzen zur Normalgruppe hinsichtlich der Parameter SDNN, RMSSD und fHF.

Die Absenkung der linearen Parameter in der 1. Schwangerschaftsgruppe, entsprechend einer Suppression von sympathischen (SDNN) und parasympathischen (RMSSD, fHF) Anteilen des Autonomen Nervensystems, ist zwischen den Schwangerschaftswochen 24.0. - 29.0. signifikant nachweisbar (Zuordnung der HRV- Parameter durch Malik, 1996 und David, 2006). Somit zeigt sich in dieser Studie, im Gegensatz zu Studien, welche die akute Beeinflussung der BM-Therapie untersucht haben, dass beide Schenkel des autonomen Nervensystems von der Betamethasonwirkung vor der 29. SSW betroffen sind.

Der bisherige Stand der Kenntnis beinhaltet eine Suppression des Sympathikus als kurzfristigen Effekt von Betamethason (Mulder, 2004, Koenen, 2005, Lunshof, 2005). In einer Longitudinalstudie von Rotmensch konnte zwar eine Suppression der HRV- Parameter 1-5 Tage nach Betamethasontherapie nachgewiesen werden, es fanden sich allerdings keine Unterschiede der HRV zwischen den Schwangerschaftsgruppen. Die Einteilung erfolgte jedoch im Vergleich zu dieser Arbeit in die zwei Untergruppen 26. - 30. SSW und 30. - 34. SSW (Rotmensch, 2004), so dass der in dieser Arbeit erfasste, relevante Gestationsbereich von 24 - 29 SSW nicht vollständig eingebunden wurde. Vergleichbare Ergebnisse wie Rotmensch erhielten Mulder et al. (Mulder, 2004) bei der Untersuchung der kurzfristigen Effekte von Betamethason auf die HRV -Parameter in den Schwangerschaftsgruppen 26. - 28. SSW und 29. - 34. SSW. Im Gegensatz dazu konnte jedoch in einer weiteren Studie ein Gestationsalter bezogener Effekt von Betamethason nachgewiesen werden, der sich allerdings

vorwiegend in den späten Schwangerschaftswochen (29. - 33. SSW) innerhalb der ersten 48 Stunden nach erfolgter Therapie fand (Lunshof, 2005).

Die Reifungsphasen der beiden Anteile des ANS sind im Verlauf der Schwangerschaft unterschiedlich ausgeprägt. Die kritische Phase für die parasympathische Reifung bei gesunden Feten zwischen der 17. - 19. SSW vermutet, während die sympathische Reifung erst zwischen 23 - 28 SSW erfolgt (Long, 1998). Diese Erkenntnis wäre eine mögliche Erklärung, dass in der vorliegenden Arbeit vorrangig der Bereich zwischen 24. und 29. SSW durch die Betamethasontherapie signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen insbesondere bei den parasympathisch modulierten Parametern liefert (RMSSD, fHF). Die SDNN als Maß der Gesamtvariabilität ist zwar überwiegend sympathisch geprägt, enthält jedoch auch parasympathische Anteile.

Neu ist in dieser Arbeit der tendenzielle Anstieg der mittleren Herzfrequenz. Bekannt ist, dass die fetale Herzfrequenz im ersten Schwangerschaftsdrittel zunächst ansteigt und im weiteren Verlauf der Normalschwangerschaft kontinuierlich abfällt (Pillai, 1990). Die Mean HR ist 4 - 14 Tage nach Betamethasonexposition in dem Bereich der frühen Schwangerschaftsgruppe (24 - 29 SSW) tendenziell höher als bei den nicht exponierten Feten. Im Gegensatz dazu fand sich als Kurzzeiteffekt von Betamethason ein Abfall der mittleren Herzfrequenz in der späteren Schwangerschaftsgruppe zwischen 29.0 - 34.0 SSW (Mulder, 2004, Schröder, 2011). Begründet wurde der Herzfrequenzabfall in diesem Bereich mit dem zunehmenden Einfluss des Barorezeptorreflexes, das heißt durch die Zunahme des arteriellen Blutdruckes sinkt die sympathische und steigt die parasympathische Wirkung. Damit kommt es zur Gefäßerweiterung und folglich zu einer Abnahme der Herzfrequenz. Im Zeitraum nach der akuten Phase des Medikamenteneinflusses könnte das ANS im Sinne einer negativen Rückkopplung gegensteuern. Der systemische Blutdruck fällt durch die nachlassende Glucocorticoid-Wirkung wieder ab. Es kommt somit durch die parasympathische Hemmung zum Anstieg der mittleren Herzfrequenz. Damit wäre die stärkere Hemmung des Parasympathikus im Vergleich zum Sympathikus als Folge dieses Mechanismus zu interpretieren.

Zusammenfassend zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Herzfrequenzparameter bezogen auf das Gestationsalter. Verglichen mit der Normalgruppe kommt es bei Feten, die Betamethason erhalten haben zu einer signifikanten Abnahme des vagalen Tonus (RMSSD, fHF, zum Teil SDNN) und einer signifikanten, jedoch weniger im Vergleich zur kurzfristigen BM-Wirkung ausgeprägten Abnahme des Sympathikotonus (SDNN).

6.2.2 Vergleich der HRV-Parameter zwischen BM- und Normalgruppe bezüglich des Gestationsalters und dem Abstand der BM-Gabe zum Messzeitpunkt

Der in dieser Arbeit untersuchte Zeitraum zwischen der Behandlung des Feten mit Betamethason und der magnetokardiographischen Messung streute zwischen dem 4. und dem 14. Tag. Da das Ziel dieser Arbeit in der Untersuchung der Betamethasonwirkung auf die fetale Herzfrequenzvariabilität nach circa einer Woche lag, erfolgte eine Zusammenfassung der BM-Gruppe in zwei Untergruppen (5-7 und 8-11 Tage nach BM-Gabe), um den mittelfristigen Effekt des Glucocorticoides deutlicher zuordnen zu können. Die zwei Messungen, die am 4. sowie am 14. Tag erfolgten, wurden für diese Fragestellung nicht mit einbezogen, so dass für diese Betrachtung anstelle von 29 BM-Messungen 27 übrig blieben, die im Zeitraum von 5 bis 11 Tage nach BM-Therapie gemessen wurden.

Im Vergleich dieser beiden Untergruppen ergeben sich deutliche Differenzen bezüglich der untersuchten HRV-Parameter. Wie erwartet, ist der BM-Effekt bezogen auf die Parameter der Lang- und Kurzzeitvariabilität nach 5-7 Tagen noch stärker ausgeprägt als nach 8-11 Tagen. Signifikant erniedrigt zeigen sich erneut die SDNN, RMSSD sowie die fetale HF als Faktoren der sympathischen und parasympathischen Modulation. Auch die mittlere Herzfrequenz steigt erneut tendenziell bezüglich der Normalgruppe. Hinzu kommen die Tendenzen in der Abnahme von fLF sowie fVLF, beide vorwiegend sympathisch modulierte Parameter (Standardparameter nach Malik, 1994). Damit bestätigen sich die Ergebnisse der Gesamtgruppe in der Untergruppe des kürzeren Zeitfensters zwischen Therapie und Messung. Die Suppression von Sympathikus und Parasympathikus ist demzufolge nach 5-7 Tagen noch ausgeprägter. Diese Ergebnisse finden sich erneut in der frühen Schwangerschaftsgruppe (24.-29. SSW) und verlieren sich danach.

Dass die Wirkung von Betamethason auf die linearen HRV-Parameter mit zunehmendem Abstand zu dessen Applikation abnimmt, beweist das Fehlen von signifikanten Effekten von SDNN, RMSSD, fHF und der mittleren Herzfrequenz in der zweiten Untergruppe (8-11 Tage nach Therapie). Allein der Quotient fLF/fHF als ein Maß der sympathovagalen Balance (David, 2007) ist nach 8-11 Tagen in der 24. - 29. Gestationsgruppe signifikant erhöht. Daraus lässt sich auf einen wieder zunehmenden Einfluss des sympathischen Schenkels des ANS schließen.

Die Komplexitätsmaße AIF_LF, AIF_VLF sind in der Schwangerschaftsgruppe 3 (32. - 35. SSW) im Messzeitraum von 8-11 Tagen nach BM-Gabe signifikant höher als in der

Normalgruppe ohne Lungenreifetherapie. Dass würde bedeuten, dass Betamethason vor allem in der späten Schwangerschaft die Komplexität der langsamen Frequenzen im Anschluss an die akute Phase beeinflusst. Schlussfolgernd nimmt somit die Vorhersagbarkeit dieser vorrangig sympathisch modulierten Frequenzfolgen zu. Die höhere Vorhersagbarkeit über längere Zeithorizonte geht ebenso mit einer Erhöhung der fVLF/fLF Ratio einher. Das Herzfrequenzmuster ist über längere Zeiten vorhersagbarer, somit erscheint die Modulationsfähigkeit des ANS auch jenseits von 1 Woche bei älteren Feten vermindert.

Trotz einer Verteilung zugunsten der ersten Untergruppe (18 Fälle gegenüber 9 Fällen), zeigen sich die meisten signifikanten Ergebnisse in der Gruppe mit der höheren Fallzahl.

6.2.3 Vergleich der HRV-Parameter zwischen BM- und Normalgruppe bezüglich des Gestationsalters und des fetalen Verhaltenszustandes

Wenn es um die Entwicklung oder das Wohlbefinden des Feten geht, ist die Bestimmung des aktuellen Verhaltenszustandes erforderlich (Frank, 2006). Zyklische Aktivitätsänderungen sind bereits ab der 24. SSW nachweisbar (Pillai, 1990). Mit Beginn der 32. SSW können definierte Herzfrequenzmuster in Bezug auf die von Nijhuis klassifizierten Aktivitätszustände des Feten zugeordnet werden (Nijhuis, 1982, Schneider, 2010). Dass demzufolge die HRV-Parameter sowie die fetale Herzfrequenz von dem fetalen Verhaltenszustand abhängen, wurde bereits für Feten mit normalem Schwangerschaftsverlauf untersucht (Pillai, 1990, Schneider, 2008, Hoyer, 2009b). Somit ist davon auszugehen, dass die BM-Feten Differenzen bezüglich der Ergebnisse für den ruhigen und den aktiven Zustand aufweisen. Dieser Erwartung entsprechend zeigen sich deutliche aktivitätsbezogene Unterschiede der HRV zwischen HRVP I- und HRVP II-klassifizierten Feten im Vergleich zur Normalgruppe.

Während es bei den aktiv-klassifizierten Feten erneut vorwiegend in der 1. Schwangerschaftsgruppe zur Suppression beider Schenkel des ANS (tendenziell SDNN, signifikant RMSSD) kommt, zeigen die ruhig-klassifizierten Feten ausschließlich in der 2. Schwangerschaftsgruppe eine Suppression des Parasympathikus (RMSSD, fHF). Demnach verschiebt sich das Zeitfenster bezogen auf das Gestationsalter. Dieser Schwangerschaftsbereich wurde auch in anderen Studien hervorgehoben, so dass angenommen werden kann, dass überwiegend ruhige fetale Zustände in die Berechnung eingegangen sind. Eine der Vorarbeiten, die sich mit den kurzfristigen Effekten von Betamethason befasste, schloss ausdrücklich nur HRVP I-klassifizierte Feten ein (Schröder, 2011). Dadurch sollten die durch HRVP II verstärkt auftretenden Artefakte (Bewegungen, Herzfrequenzfluktuationen, Signalqualität) minimiert werden.

Im ruhigen fetalen Zustand (HRVP I) kann des Weiteren kein Einfluss auf die sympathische Regulation nachgewiesen werden. Jedoch ergeben sich in den Komplexitätsmaßen (AIF_Total, AIF_VLF, AIF_LF, AIF_Long) tendenzielle und signifikante Anstiege im Schwangerschaftsbereich 24 - 29 SSW im Sinne einer abnehmenden Komplexität und folglich zunehmenden Vorhersagbarkeit.

Aus dem Vergleich zwischen den ruhigen und aktiven Feten geht deutlich hervor, dass in beiden Gruppen die parasympathische Regulation (RMSSD) gehemmt wird, während die sympathische Modulation ausschließlich als tendenzieller Abfall im aktiven fetalen Zustand nachweisbar ist.

6.3 Methodenkritik/ Grenzen der Arbeit

Die Untersuchungsgruppe dieser Arbeit wurde nach klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (Abschnitt 3.22). Im Wesentlichen wurden schwangere Frauen, die beispielsweise herzwirksame Medikamente erhalten hatten oder deren Feten eine IUGR und andere Besonderheiten, die einen Einfluss auf die Entwicklung von Herz oder Gehirn aufweisen, nicht zugelassen. Eine mögliche krankheitsbedingte oder medikamentöse Beeinflussung der HRV sollte somit möglichst gering gehalten werden. Unabhängig davon lassen sich nicht alle Einflussfaktoren standardisieren. Insbesondere das Stresslevel der Mütter mit drohender Frühgeburtlichkeit, aber auch die natürliche tageszeitliche Schwankung des Cortisolspiegels und die Einnahme mütterlicher Mahlzeiten können unter anderem die Parameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität zusätzlich beeinflussen.

Im Vergleich zu anderen Studien ist die Probandenanzahl bezogen auf die Normalgruppe (76 Personen) mit 29 Personen verhältnismäßig gering. Die sorgfältige Risiko-Nutzen-Bewertung bei fehlender stationärer Überwachung während der Messung sowie während des notwendigen innerstädtischen Transportes der Schwangeren, muss als ein wesentlicher, einschränkender Faktor genannt werden.

Die Messungen konnten in dieser Arbeit auf eine einheitliche Länge von 30 Minuten ausgedehnt werden. Damit wurde der nachgewiesene Einfluss der Messdauer auf die fetalen HRV berücksichtigt (Ronneburger, 2004). Dennoch ist insbesondere über einen derart lange Aufzeichnungsdauer nicht von einer idealen Ruhigstellung der Probandinnen auszugehen, wodurch es im Messzeitraum zu Störungen durch Bewegungsartefakte kam.

Um eine präzise Messung zu erhalten, war zudem ein möglichst minimaler Abstand zur Bauchdecke der Schwangeren notwendig, um bestmögliche Amplituden der fetalen

Herzaktion zu generieren und somit eine optimale Detektion der RR-Intervalle zu erhalten (Stinstra, 2002). Dazu erfolgte im Vorfeld die sonographische Bestimmung des kindlichen Herzens. Der Einfluss anatomischer Gegebenheiten wie der Lage der Plazenta, der Fruchtwassermenge oder der Beschaffenheit der Bauchdecke auf die Qualität des Messsignals sind unumstritten. Hieraus ergaben sich Unterschiede in der Artefaktanfälligkeit der Untersuchungen und der Notwendigkeit der Artefaktkorrektur, um auswertbare Herzzeitreihen zu erhalten.

Um eine möglichst genaue Unterscheidung der Betamethasoneffekte auf die Anteile des ANS zu erhalten, ist die Einbeziehung linearer sowie nichtlinearer Parameter der HRV notwendig (van Leeuwen, 2007). Die ausgewählten Parameter umfassen die Kurz- sowie die Langzeitvariabilität, die jeweils sympathische und/oder parasympathische Komponenten widerspiegeln (Standardparameter nach Malik, 1994). Aus Untersuchungen von Normalschwangerschaften ist bekannt, dass mit zunehmender Reife die Komplexität und Variabilität der Herzfrequenz des Feten zunimmt (Heinecke-Riedel, 2012).

Zur genaueren Betrachtung des Betamethasoneinflusses erfolgte eine Gruppierung der Studien- sowie der Kontrollgruppe in Schwangerschaftsbereiche, die an die Reifestadien der fetalen Entwicklung des ANS angepasst wurden (Schneider, 2009; Nijhuis, 1982). So zeigte sich, dass insbesondere der frühe Bereich zwischen 24. und 29. SSW neue signifikante Ergebnisse im Gegensatz zu den Vorarbeiten zu kurzfristigen Effekten von BM liefert (Schröder, 2011, Lunshof, 2005).

Ein weiterer Unterschied dieser Studie zu dem bisherigen Stand der Untersuchungen ist, dass erstmals ein differenzierter Vergleich der Herzfrequenzparameter zwischen den überwiegend auftretenden fetalen Verhaltenszuständen HRVP I und HRVP II erfolgte (Pillai, 1990). Da bekannt ist, dass die Herzfrequenzvariabilität von der Aktivität des Feten abhängt (Hoyer, 2009b, Schneider, 2008), wurde dieser Einflussfaktor in diese Arbeit einbezogen und somit BM- und Normalgruppe stateabhängig verglichen. Auffällig häufig wurde unter den behandelten Feten der HRVP I-Zustand klassifiziert, so dass hier ein direkter Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie angenommen werden kann.

Wie bereits im Abschnitt 2.11 dargestellt, bietet die fetale Magnetokardiografie gegenüber der Ableitung eines fEKG wesentliche Vorteile (noninvasives Verfahren, störungsfreie Ausbreitung der Magnetfelder im Gewebe). In vergangenen Studien konnte zwar mittels CTG und Ultraschalluntersuchungen eine genaue Beschreibung des fetalen Verhaltenszustandes unternommen werden (Nijhuis, 1982), die genaue Analyse von HRV-Parametern ist jedoch

aufgrund ihrer hohen Auflösung der fetalen Herzschlagfolge der fMKG vorbehalten. Den genannten herkömmlichen Messverfahren stehen aber die hohen Anschaffung- und Betriebskosten sowie eine sehr komplexe Aufnahme- und Analysetechnik der fMKG gegenüber.

7 Schlussfolgerungen

Die Gabe von BM ist für die Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt essentiell. Auf der anderen Seite unterdrückt die BM-Therapie die mütterliche und fetale Cortisol synthese, so dass sich dadurch auch unerwünschte Effekte für den fetalen Organismus ergeben.

Nachdem in vielfältigen Studien die Wirkungsweise von Betamethason bis 5 Tage nach der Behandlung von Schwangeren mit drohender Frühgeburt auf die Regulation des autonomen Nervensystems untersucht wurde, beleuchtet diese Arbeit die sich anschließende Phase des Therapieeffektes auf die fetale Herzfrequenzvariabilität. Die nachgewiesene Wirkung von Betamethason auf die Induktion der Lungenreifung liegt im Zeitraum von 24 Stunden bis 7 Tage nach dessen Applikation (NIH, 1994)

In dieser Studie konnten drei vom Schwangerschaftsalter abhängige Phänomene der Beeinflussung der autonomen Funktion durch die intrauterine Steroidexposition herausgearbeitet werden:

1. Bei Feten unter 29. SSW supprimiert die Exposition zu BM beide Schenkel der autonomen Regulation bis zum Ende der ersten Woche. Die Herzfrequenzmodulationen während fetaler Aktivitätsphasen fallen geringer aus als im Vergleichskollektiv, die mittlere Herzfrequenz steigt tendenziell an. Der Effekt hält im parasympathischen Schenkel länger an als im sympathischen Schenkel, ist jedoch jenseits einer Woche nach Exposition rückläufig. Die supprimierte kurzfristige Modulationsfähigkeit ist auch während fetaler Ruhephasen am zunehmenden autonomen Informationsfluss über lange Zeithorizonte ablesbar.
2. Auch zwischen 30. und 33. SSW wird die vagale Modulation supprimiert, was zu einer Verringerung der Kurzzeitvariabilität während ruhiger Herzfrequenzmuster und einer Zunahme des autonomen Informationsflusses während fetaler Aktivitätsphasen führt.
3. Bei Feten mit mehr als 32. SSW Reifealter findet sich zunächst scheinbar keine mit linearen fHRV Parametern erfassbare Beeinflussung. Die Hinzunahme komplexer Analysen zeigt jedoch eine Abnahme der kurzfristigen Modulationsfähigkeit des Herzfrequenzmusters, die über die erste postexpositionelle Woche hinausgeht.

Daraus ergeben sich Schlussfolgerungen für die klinische Praxis und Fragestellungen für weiterführende Untersuchungen:

Die zu beobachtenden Veränderungen insbesondere bei Feten unter 32. SSW können in Analogie zu früheren Untersuchungen zu einer Veränderung klinisch genutzter fetaler Überwachungsparameter führen und dabei eine fetale Versorgungseinschränkung vortäuschen. Die Dauer der prominenten Effekte deckt sich in diesem kritischen Schwangerschaftsintervall mit der Kernwirkungsdauer der einmaligen RDS Prophylaxe, was bei den zahlreichen, in dieser Arbeit genannten positiven Effekten der intrauterinen Steroidexposition im Falle einer Frühgeburt eine Schutzfunktion auf den Organismus im Falle frühgeburtsbedingten ‚Stresses‘ suggeriert.

Da nachweisbare Effekte auch jenseits der ersten postexpositionellen Woche anhalten, kann eine dauerhafte intrauterine ‚Programmierungswirkung‘ auf das fetale ANS mit dieser Studie nicht ausgeschlossen werden, im Gegenteil, die Ergebnisse legen nahe, dass die bisher angewandte Methodik nicht ausgereicht haben könnte, um subklinische Veränderungen der Ansprechbarkeit der hypothalamo-hypophysär-cortikalen Achse nach intrauteriner Steroidexposition tatsächlich nachzuweisen. Die klinische Einführung der RDS Prophylaxe datiert in die siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts, so, dass die ältesten der damaligen Patienten gerade ein Alter um die 40 Jahre erreicht haben und sich entwicklungsbedingte Ursprünge von Erkrankungen im Erwachsenenalter noch gar nicht manifestiert haben müssen.

Dies zeugt alles in allem davon, dass die Triage derjenigen Patientinnen, deren Kinder tatsächlich von der intrauterinen Steroidexposition profitieren stetig weiter verbessert werden muss. Des Weiteren muss festgehalten werden, dass der bisher fehlende Beweis langfristiger negativer Wirkungen gerade und insbesondere bei der Frage, ob der Benefit einer erneuten Gabe infolge des nachlassenden Steroideffekts bei persistierenden Frühgeburtsbestrebungen gegenüber den möglichen langfristigen Nebenwirkungen des Glucocortikoides auf den Feten überwiegt, methodenbedingt nicht dem Beweis des Fehlens dieser Nebenwirkungen gleichkommt.

8 Literaturverzeichnis

- AWMF-Leitlinie Nr. 024/019, Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, 2007
- AWMF-Leitlinie Nr. 024/021, Surfactant Therapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS), Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, 2009
- Ballard, P.L.; Ballard, R.A.; Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids, *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 173, 254-262. , 1995
- Baltzer, J.; Friese, K.; Graf, M. A.; Wolff, F.; Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag, ISBN: 9783131442611, 2006
- Baud, O.; Foix-L'Hélias, L.; Kaminski, M.; Audibert, F.; Jarreau, P.H.; Papiernik, E.; Huon, C.; Leperq, J.; Dehan, M.; Lacaze-Masmonteil, T.; Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants, *N. Engl. J. Med.*, 341, 1190-1196, 1999
- Dalziel, S.R.; Walker, N.; Parag, V.; Mantell, C.; Rea, H.H.; Rodgers, A.; Harding, J.E.; Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomized controlled trial, *Lancet*, 365, 9474, 1856-1862, 2005
- David, M.; Hirsch, M.; Karin, J.; Toledo, E.; Akselrod, S.; An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability, *J. Appl. Physiol.*, 102, 1057-1064, 2007
- Fiedler, A.; Herzfrequenzparameter bei intrauteriner Wachstumsretardierung - Untersuchung auf Basis der fetalen Magnetokardiographie, Dissertation, FSU Jena, 2005
- Frank, B.; Pompe, B.; Schneider, U.; Hoyer, D.; Permutation entropy improves fetal behavioural state classification based on heart rate analysis from biomagnetic recordings in near term fetuses, *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2006
- Heinecke-Riedel, E.; Querschnittsstudie zur normalen Entwicklung der fetalen Herzfrequenzregulation unter Berücksichtigung der Herausbildung fetaler Verhaltenszustände mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, Dissertation, FSU Jena, 2012
- Helmer, H.; Definitionen in der Geburtshilfe: Frühgeburt, Totgeburt und Fehlgeburt, *Speculum*, 25, 1, 7-8, 2007
- Hibbard, J.U.; Wilkins, I.; Sun, L.; Gregory, K.; Haberman, S.; Hoffman, M.; Kominiarek, M.A.; Reddy, U.; Bailit, J.; Branch, D.W.; Burkman, R.; Gonzalez Quintero, V.H.; Hatjis, C.G.; Landy, H.; Ramirez, M.; VanVeldhuisen, P.; Troendle, J.; Zhang, J.; Respiratory morbidity in late preterm births, Consortium on Safe Labor, *JAMA*, 304, 4, 419-425, 2010
- Hoyer, D.; Zwiener, U.; Schmidt, H.; Pathophysiologische Grundlagen und klinische Anwendung der komplexen HRV-Analyse, *Intensiv- und Notfallbehandlung*, 28, 71-81, 2003
- Hoyer, D.; Pompe, B.; Chon, K.H.; Hardraht, H.; Wicher, C.; Zwiener, U.; Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales, *Transact. Biomed. Engin.*, 52, 4 , 584-592, 2005

- Hoyer, D.; Maestri, R.; La Rovere, M.T.; Autonomic response to cardiac dysfunction in chronic heart failure: a risk predictor based on autonomic information flow, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 31, 214-220, 2008
- Hoyer, D.; Heinicke, E.; Jaekel, S.; Indices of fetal development derived from heart rate patterns, *Early Hum. Dev.*, 85, 379-386, 2009a
- Hoyer, D.; Zur Bedeutung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität, *Neurophysiol. Lab.*, 31, 158-171, 2009b
- Jobe, A.H.; Soll, R.F.; Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments, *Am. J. Obstet Gynecol.*, 190, 878-881, 2003
- Kariniemi, V.; Ahopelto, J.; Karp, P.J.; The fetal magnetocardiogram; *J. Perinat. Med.*, 2, 214-216, 1974
- Koenen, S.V.; Mulder, E.J.H.; Wijnberger, L.D., Visser, G.H.A.; Transient loss of the diurnal rhythms of fetal movements, heart rate, and its variation after maternal betamethasone administration, *Pediatric Research*, 57, 5, 662-666, 2005
- Kaehler, C., Die fetale Magnetokardiografie - FMKG – eine Methode der komplexen Evaluierung der fetalen Herzaktionen im physiologischen Schwangerschaftsverlauf bei Wachstumsretardierung, fetalen Arrhythmien und kongenitalen Herzfehlern, Habilitationsschrift, Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2004
- Lange, S.; van Leeuwen, P.; Schneider, U.; Frank, B.; Hoyer, D.; Geue, D.; Grönemeyer, D.; Heart rate features in fetal behavioural states, *Early Human Development*, 1-5, 2008
- Liehr, M.; Validierung biomagnetischer Verfahren bei isotroper und anisotroper Volumenleitung in einem Torsophantom, Dissertation, FSU Jena, 2008
- Long, W.A.; Henry, G.W.; Llanos, A.J.; Autonomic and central neuroregulation of fetal cardiovascular function, In: RA Polin, WW Fox: *Fetal and neonatal physiology*; Vol 1. Saunders Comp Philadelphia Tokyo, 943-960, 1998
- Lunshof, M.S.; Boer, K.; Wolf, H.; Koppen, S.; Velderman, J.K.; Mulder, E.J.H.; Short-Term (0-48 h) effects of maternal betamethasone administration on fetal heart rate and its variability, *Pediatric Research*, 57, 4, 545-549, 2005
- Malik, M. et al., Task Force, Heart rate variability, Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Eur. Heart J.*, 17, 354-381, 1996
- Malik, M.; Camm, A.J.; Heart rate variability and clinical cardiology, *Br. Heart J.*, 71, 3-6, 1994
- Menéndez, T.; Aschenbach, S.; Moshage, W.; Flüg, M.; Beinder, E.; Kolert, A.; Bittel, A.; Bachmann, K.; Pränatale Registrierung fetaler Herzaktionen mit Magnetokardiographie, *Zeitschr. für Kardiologie*, 87, 111-118, 1998
- Mulder, E.J.H.; Koenen, S.V.; Blom, I.; Visser, G.H.A.; The effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behavior depend on gestational age, *Early Human Development*, 76, 65-77, 2004
- NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on

- Perinatal Outcomes, Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, *JAMA*, 273, 413-418, 1994
- Nijhuis, J.G.; Prechtl, H.F.R.; Martin, C.B.; Bots, R.S.G.M.; are there behavioural states in the human fetus?, *Early Human Development*, 6, 177-195, 1982
- Peltoniemi, O.M.; Kari, M.A.; Tammela, O.; Lehtonen, L.; Marttila, R.; Halmesmäki, E.; Jouppila, P.; Hallman, M.; Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth, *Pediatrics*, 119, 290-298, 2007
- Pesonen, A.K.; Raikkönen, K.; Lano, A.; Peltoniemi, O.; Hallman, M.; Kari, A.; Antenatal betamethasone and fetal growth in prematurely born children: Implications for temperament traits at the age of 2 years, *Pediatrics*, 123, e31-e37, 2008
- Peters, M.; Crowe, J.; Pieri, J.F.; Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods, *J. Perinat. Med.*, 29, 408-416, 2001
- Pillai, M.; James, D.; The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy, *Am. Coll. Obstetric. Gynecol.*, 76, 812-816, 1990
- Prechtl, H.F.R.; The behavioural states of the newborn infant, *Brain Research*, 76, 185-212, 1974
- Ronneburger, A.; Kähler, C.; Hoyer, D.; Schleussner, E.; Schneider, U.; Haueisen, J.; Seewald, H.J.; Influence of fetal state of activity and duration of recording time on linear and non-linear parameters of fetal heart rate variability investigated by fetal magnetocardiography, *Biomed. Eng.*, 48, 143-147, 2004
- Rotmensch, S.; Lev, S.; Kovo, M.; Efrat, Z.; Zahavi, Z.; Lev, N.; Celentano, C.; Ben-Rafael, Z.; Effects of betamethason administration on fetal heart rate tracing: A blinding longitudinal study, *Fetal Diagn. Therapy*, 20, 371-376, 2004
- Schleußner, E.; Drohende Frühgeburt: Prävention, Diagnostik und Therapie; *Deutsches Ärzteblatt int.*, 110; 227-236, 2013
- Schneider, U.; Frank, B.; Fiedler, A.; Kaehler, C.; Hoyer, D.; Liehr, M.; Haueisen, J.; Schleußner, E.; Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation, *J. Perinat. Med.*, 36, 1-9, 2008
- Schneider, U.; Schleußner, E.; Fiedler, A.; Jaekel, S.; Liehr, M.; Haueisen, J.; Hoyer, D.; Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system, *Physiol. Meas.*, 30, 215-226, 2009
- Schneider, U.; Fiedler, A.; Schröder, B.; Jaekel, S.; Stacke, A.; Hoyer, D.; Schleußner, E.; The effect of antenatal steroid treatment on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography, *Early Human Development*, 86, 319-325, 2010
- Schröder, B.; Akute Beeinflussung der fetalen Herzfrequenzregulation durch maternale Applikation von Betamethason zur Lungenreifeinduktion untersucht mittels fetaler Magnetokardiographie, Dissertation, FSU Jena, 2011
- Stinstra, J.; Golbach, E.; van Leeuwen, P.; Lange, S.; Menéndez, T.; Moshage, W.;

- Schleußner, E.; Kähler, C.; Horigome, H.; Shigemitsu, S.; Peters, M.J.; Multicentre studie of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography, *Int. J. Obst. Gyn.*, 109, 1235-1243, 2002
- van Leeuwen, P.; Lange, S.; Bettermann, H.; Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy, *Early Hum. Dev.*, 54, 259-269, 1999
- van Leeuwen, P.; Lange, S.; Geue, D.; Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy, *Prenat. Diagn.*, 23, 909-916, 2003
- van Leeuwen, P.; Lange, S.; Geue, D.; Heart rate variability in the fetus: a comparison of measures, *Biomed.Tech.*, 52, 61-65, 2007
- Wacker, J.; Sillem, M.; Bastert, G.; Beckmann, M.W.; Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer Verlag, 2. Aufl., ISBN: 978-3-642-30188-9, 2013
- Zhuravlev, Y.E.; Rassi, D.; Mishin A.A.; Emery, S.J.; Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance, *Early Hum. Dev.*, 66, 1–10, 2002

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Ekkehard Schleußner für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die fachliche und organisatorische Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem den Herren Dr. med. habil. Uwe Schneider und Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer für die kontinuierliche und immer kompetente Unterstützung und Betreuung.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung (IZKF) an der FSU Jena für die Förderung meiner Arbeit durch ein Promotionsstipendium bedanken.

Weiterer Dank geht an die Mitarbeiter des Biomagnetischen Zentrums der FSU Jena, insbesondere an Frau Angelika Stacke und Frau Jana Ziegler.

Nicht zuletzt danke den Patientinnen, die sich trotz großer Sorgen um die Gesundheit Ihrer noch nicht geborenen Kinder bereit erklärt haben, an unseren Messungen teilzunehmen und die erhobenen Daten zur Auswertung zur Verfügung zu stellen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung der Daten sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Dr. med. habil. U. Schneider

Prof. Dr.-Ing. habil. D. Hoyer,

Angelika Stacke und Jana Ziegler,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 17.11.2015

Franziska Jaenicke